


# Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique

Juliette Gueguen
Isabelle Dufaure
Caroline Barry
Bruno Falissard

Avec l'expertise critique d'Hadrien Reyre et de Luca Semerano

10/01/2014

# Evaluation de l'efficacité de la pratique du jeûne comme pratique à visée préventive ou thérapeutique

*Revue de la littérature médicale scientifique et de la littérature destinée aux professionnels*


**RESUME**

Le jeûne est une pratique ancienne, qui trouve actuellement un regain d'intérêt dans des contextes très variables : du rituel religieux à la pratique médicalisée en passant par le simple choix de vie.

Le terme jeûne englobe plusieurs types de pratique : jeûne complet (seule l'eau est permise), jeûne partiel (apport calorique très modeste, autour de 300 kcal/jour), jeûne continu ou jeûne intermittent.

En France, contrairement à d'autres pays d'Europe, le jeûne à visée préventive ou thérapeutique n'est pas à ce jour proposé dans un cadre médicalisé.

Jeûner induit des modifications métaboliques qui pourraient être utilisées à bon escient dans diverses situations pathologiques. Cependant, aucune donnée clinique reposant sur des essais méthodologiques rigoureux ne peut étayer aujourd'hui le bien-fondé de cette piste, qui reste donc pour l'instant essentiellement théorique.

Il faut toutefois noter la grande difficulté qu'il y a ici, encore plus qu'ailleurs, à réaliser des essais thérapeutiques conformes aux canons du méthodologiquement correct. Par exemple, arrêter partiellement ou non de s'alimenter pour « aller mieux » résulte souvent d'un cheminement personnel profond ; il n'est donc pas aisé de le décider à l'issue d'un tirage au sort.

Ainsi, seulement quatre études respectant le principe de la randomisation ont été retrouvées dans la littérature internationale traitant du sujet, dont une seule méthodologiquement bien menée : il s'agit d'un essai réalisé en 1991 sur 53 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cet essai est positif (i.e. en fin d'essai les patients du groupe « jeûne » allaient mieux que les patients du groupe

contrôle, sans intervention nutritionnelle), mais le fait qu'il ait été réalisé sur un si petit nombre de sujets et n'ait pas été répliqué ne permet pas de conclure avec un minimum de confiance que le jeûne est une pratique intéressante dans un tel contexte. D'autres études (non randomisées) présentant des analyses comparatives intergroupes ont été réalisées sur l'efficacité du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde, mais avec un bras contrôle différent, à savoir le régime méditerranéen. Ces études n'ont pas retrouvé de supériorité du jeûne. Concernant les autres indications traitées dans ce rapport (pathologies chroniques, facteurs de risque cardio-vasculaire, obésité, sommeil, cancer), les études analysées ne permettent pas non plus de conclure, de par leur faible nombre, leur faible effectif, et leurs qualités méthodologiques discutables. Comme toujours, de nouvelles études doivent être réalisées, et certaines sont d'ailleurs en cours, en particulier sur l'utilisation du jeûne en cancérologie, utilisé pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies.

Enfin, soulignons que si la pratique du jeûne encadré médicalement semble globalement peu dangereuse, des risques réels existent dans des contextes différents et la plus grande prudence est alors de mise.

Au total, le jeûne est une pratique complexe à évaluer, en particulier car il fait référence à d'autres dimensions que la seule dimension thérapeutique, et est souvent associé à une philosophie de vie. Les études qui s'intéressent au jeûne en tant que pratique thérapeutique sont à ce jour encore peu nombreuses et leur qualité méthodologique est souvent insuffisante et surtout limitée par la dimension particulière du jeûne. D'autres études sont nécessaires, ainsi qu'une réflexion autour de la méthodologie la plus adéquate et la plus pertinente pour réaliser de telles études.

## ABREVIATIONS

ANSES : agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail

β-HB : β hydroxybutyrate

CNOM : Conseil national de l'ordre des médecins

CRP : protéine C réactive

DHEAS : dehydroepiandrostérone sulfate

ECR : essai contrôlé randomisé

FC : fréquence cardiaque

FENAHMAN : Fédération française de naturopathie

IAHP : Association internationale des praticiens hygiénistes (International Association of Hygienic Physicians)

IL6 : Interleukine-6

IMC : indice de masse corporelle

MIVILUDES : Mission interministérielle de vigilance et de lutte contre les dérives sectaires

NFS : numération formule sanguine

OMNES : Organisation de la médecine naturelle et de l'éducation sanitaire

OMS : Organisation Mondiale de la santé

PA : Pression artérielle (PAd : pression artérielle diastolique ; PAs : pression artérielle systolique)

POP : polluants organiques persistants

PR : polyarthrite rhumatoïde

RCT : voir ECR (randomized controlled trial)

VS : vitesse de sédimentation

TA : tension artérielle

SOMMAIRE

Nous allons lire dans les pages qui suivent une synthèse des informations relatives à l'efficacité et à la sécurité du jeûne comme pratique thérapeutique. Ces informations seront tirées soit de la littérature médicale scientifique nationale et internationale soit de la littérature spécialisée destinée aux professionnels. Ce corpus sera ensuite analysé et critiqué par deux experts spécialisés dans l'évaluation des thérapies. Le document se terminera par une conclusion.

## GENERALITES SUR LE JEUNE

Le jeûne est une pratique qui a existé de tout temps, associée à divers objectifs : meilleure santé, auto-guérison, pratique spirituelle ou religieuse, ou encore à visée revendicative (grève de la faim). Ce document s'intéresse à l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité de la pratique du jeûne uniquement dans sa dimension revendiquée de pratique à visée préventive ou thérapeutique. Ce document ne s'intéresse pas aux autres dimensions du jeûne (spirituelle, religieuse, protestataire).

### DEFINITIONS

*Jeûne :* Le jeûne complet consiste à s'abstenir de tout aliment (solide et liquide), à l'exception de l'eau, pendant une période plus ou moins longue.

Le terme « jeûne » englobe plusieurs types de cures et de jeûnes : jeûne complet (ou total), jeune partiel (ou cures), jeûne continu ou intermittent :

- Un jeûne est total (ou complet) si l'apport calorique est nul. Au cours d'un jeûne total, seule l'eau est permise. En cas d'arrêt des apports hydriques, on précisera le terme en parlant de jeûne sec.
- Un jeûne est partiel si l'apport calorique n'est pas nul, tout en restant très modeste (en général de 250 à 300kcal/jour au maximum). La diète repose en général sur des jus de fruits ou de légumes, sans apport calorique solide. En particulier, le jeûne de type « Buchinger »[1] consiste en un régime à base de bouillons de légumes, de jus de fruits et de légumes fraîchement pressés, avec un

[1] Du nom du médecin qui a développé ce type de cure et ouvert un centre dans les années 1950. https://www.buchinger-wilhelmi.com/content/fr/dr-otto-buchinger?language=fr

peu de miel et une abondance de tisanes et d'eau, pour un apport calorique moyen de 250 Kcal/jour.

- Un jeûne peut être continu ou intermittent (cures où l'on jeûne un jour sur deux par exemple, ou un jour par semaine).
    - En cas de jeûne continu, sa durée est variable (de 1 à > 40 jours). En cas de jeûne intermittent, l'étalement et le rythme du jeûne sont variables.
    - Un jeûne continu peut ou non être précédé d'une phase préparatoire, avec modification progressive de l'alimentation (où l'apport calorique décroit progressivement).
    - Un jeûne continu peut ou non être suivi d'une phase de reprise progressive de l'alimentation.
- Un jeûne peut ou non être réalisé sous supervision médicale.
- Un jeûne peut ou non être associé à un repos complet[2], ou au contraire à une activité physique.
- Un jeûne peut être pratiqué par un sujet sain (plutôt à visée préventive) ou par un sujet malade (plutôt à visée curative).

➔ Il est donc important, lorsqu'on évalue l'efficacité et la sécurité du jeûne, de préciser de quel type de jeûne il s'agit. Dans la suite du rapport, nous présenterons différentes études, dans lesquelles différents types de jeûne ont été pratiqués. Nous préciserons à chaque fois les éléments disponibles dans l'étude permettant de caractériser le jeûne.

### JEUNE, NATUROPATHIE ET HYGIENISME

Historiquement, la pratique du jeûne dans un but de prévention, de conservation ou d'optimisation de la santé, a été développée et portée par les courants naturopathes et hygiénistes. Nous présentons donc ci-dessous les définitions de la naturopathie et de l'hygiénisme.

*Naturopathie :* Si l'on retient la définition proposée par l'OMS, d'une manière générale la naturopathie met l'accent sur la prévention et la promotion de la santé à travers l'usage de méthodes thérapeutiques qui favorisent les processus d'auto-guérison. Les approches

---

[2] Herbert M. Shelton (1895-1985), chiropraticien et naturopathe, reconnu comme le père de l'école hygiéniste, a élaboré un protocole basé sur un jeûne strict à l'eau, sans exercice physique.

philosophiques de la naturopathie incluent la prévention de la maladie, la promotion des capacités de guérison intrinsèque au corps, le traitement naturel de la personne dans son intégralité, l'éducation du patient à un style de vie sain (WHO 2010).

La Fédération française de naturopathie propose la définition suivante : méthode englobant l'étude, la connaissance, l'enseignement et l'application des lois de la vie afin de maintenir, retrouver et optimiser la santé par des moyens naturels.

L'OMNES explique que la naturopathie a pour mission de prévenir la maladie, de conserver la santé ou de l'optimiser par un mode de vie plus sain. Elle est composée de « deux axes distincts mais complémentaires[3] :

- Clefs d'une hygiène de vie optimum (conseils alimentaires, gestion du stress, activités physiques et respiratoires, outils et techniques naturels : le naturopathe agit en qualité d'un vrai éducateur de santé, dans un cadre de prévention primaire)
- Clefs thérapeutiques individualisées pour redynamiser les capacités d'auto guérison propres à l'organisme.»

Les naturopathes peuvent être amenés à préconiser la pratique du jeûne. Ce conseil est considéré comme un outil parmi beaucoup d'autres visant à la détoxication et à la revitalisation, le jeûne n'est absolument pas utilisé à visée thérapeutique (OMNES, communication personnelle). Le rôle des naturopathes serait plutôt un rôle de conseil et d'orientation vers d'autres centres et/ou professionnels pratiquant ou supervisant le jeûne, après vérification des contre-indications (OMNES, communication personnelle).

En marge de la naturopathie, on trouve l'hygiénisme qui s'oppose à la prise de toutes molécules y compris la phytothérapie et l'homéopathie. Il ne s'agit pas de l'hygiénisme au sens du courant de pensée développé au cours du 19ème siècle et mettant en avant l'importance de l'hygiène pour la santé humaine. L'hygiénisme auquel nous faisons référence se définit par ses représentants comme « l'art de vivre en bonne santé par le respect des lois de la nature et par la bonne connaissance des aliments spécifiques à l'espèce humaine ». Le jeûne est un outil valorisé par les hygiénistes. (http://www.hygienisme.org/ ).

---

[3] Dossier de presse ***L'organisation de la médecine naturelle et de l'éducation sanitaire***, transmis par Mme Boutry

**Pour en savoir plus…sur la formation en naturopathie**

La formation en naturopathie a fait l'objet de recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé dans le cadre de son programme « Repères pour l'enseignement en médecines traditionnelles et complémentaires » initié en 2005. Ces revues sont rédigées dans un premier temps par des personnes référentes dans le domaine puis revues par un collège multiple de praticiens de santé. Elles comprennent un contenu de référence de l'enseignement, des méthodes préconisées d'enseignement, le niveau d'éducation requis pour accéder à la formation, le niveau requis des personnels dispensant l'enseignement. Elles ont pour but d'assurer aux populations ayant recours aux médecines traditionnelles la garantie d'une pratique qui minimise les risques. Dans ce cadre, il est prévu pour l'enseignement de niveau 1 de la naturopathie (qui ne peut être d'une durée inférieure à 1500 heures) un enseignement sur la nutrition, le jeûne et les régimes de 24h de cours, incluant 18h de cours magistraux et 6 heures d'enseignement dirigé ou de travaux pratiques (WHO 2010).

Un enseignement universitaire est dispensé à Paris XIII sous forme de DU. Le diplôme universitaire de naturopathie (ouvert aux médecins, chirurgiens dentistes, sages-femmes, pharmaciens et vétérinaires) et le certificat de pratique soignante en médecines naturelles (ouvert aux infirmiers et diététiciens) sont préparés à l'université Paris 13 en 3 ans pour le DU et 2 ans pour le certificat, à raison de 8 séminaires de 2 jours par an, sont les seules formations émanant du service public d'éducation.

Les autres formations sont données par des centres de formation privés.

La FENAHMAN regroupe 6 écoles affiliées : l'académie de vitalopathie, Aesculape, Anindra, C.E.N.A.T.H.O., ISUPNAT, et l'institut Euronature.

Par ailleurs, il existe de nombreux autres centres de formation. Par exemple, l'université libre de Bayonne-Anglet-Biarritz, Vie et action, l'école Dargère univers, l'institut supérieur de naturopathie, la faculté libre de médecines naturelles et d'ethnomédecine (FLMNE), le collège de naturopathie rénovée (CNR), l'académie européenne des médecines naturelles (AEMN)…

Certaines de ces écoles précisent bien qu'elles ne délivrent pas de diplôme au sens légal du terme mais des certificats d'aptitude à exercer des métiers en naturopathie (Faculté libre de médecines naturelles et d'ethnomédecine http://flmne.org).

Il existe également des formations proposées à distance : par exemple educatel (formation d'hygiéniste naturopathe).

Les formations s'adressent à des publics différents : professions médicales, paramédicales, ou autres.

Le niveau minimal requis ou conseillé pour accéder à l'enseignement de la plupart de ces écoles est le baccalauréat.

***Quelques éléments concernant l'organisation de la naturopathie en France***

Il existe en France plusieurs associations regroupant des professionnels naturopathes ou hygiénistes.

- La Fédération française de naturopathie (FENAHMAN) est une fédération qui regroupe des écoles de naturopathie. Elle a été créée en 1985 (http://fenahman.free.fr/qui.htm). Elle est membre de L'union européenne de naturopathie (http://naturopathy-union.eu/). Cette fédération a élaboré en partenariat avec l'OMNES un code de déontologie, une charte de la naturopathie, un cursus commun d'enseignement de naturopathie pour les écoles affiliées et un examen national fédéral annuel.
- L'Organisation de la Médecine Naturelle et de l'Education Sanitaire (OMNES) est une association de professionnels de naturopathes, créée en 1981, qui a une vocation syndicale. Elle a pour mission de faire connaître la naturopathie, d'une part, et d'encadrer

les professionnels, d'autre part, pour en sécuriser ainsi la bonne pratique auprès des usagers. Elle fédère, soutient les professionnels en exercice et coordonne leur formation continue. Elle regroupe à ce jour près de 460 praticiens de santé naturopathes en activité sur le territoire français. Les membres inscrits détiennent un diplôme de niveau universitaire en naturopathie, acquis après un minimum de 4 500 h d'études théorique et de formations pratiques en biologie, anatomie, physiologie, psychologie, nutrition, biothérapies etc….., soit 180 crédits européens ECTS, donc une équivalence reconnue de licence (BAC +3). Le label « Educateur de santé-naturopathe OMNES » est accordé aux membres inscrits. Une des missions de l'OMNES est d'ailleurs d'informer le grand public, notamment en leur communiquant des adresses de praticiens naturopathes s'ils en font la demande. La FENAHMAN est l'un des partenaires de l'OMNES (http://www.omnes.fr/, dossier de presse sur l'OMNES).

- L'Association Professionnelle des Naturopathes Francophones et des Métiers Associés (APNF&MA). Elle contrôle la qualité des formations suivies (les écoles de référence de l'APNF&MA sont le CNR André Lafon et l'Académie européenne des médecines naturelles), impose l'adhésion à la charte qualité APNF&MA, inscrit les praticiens remplissant ces conditions dans un annuaire et délivre un caducée millésimé et une carte professionnelle à ses adhérents (http://www.apnfma.org/).
- Le Syndicat National Professionnel des Professeurs de Santé, des Hygiénistes et Médecins Naturopathes (SNPPSHMN).
- L'Hygiénisme : une association loi 1901 d'hygiénistes (http://www.hygienisme.org/)

On peut trouver certaines assurances complémentaires Santé qui prennent éventuellement en charge tout ou partie des prestations justifiées par un naturopathe diplômé et enregistré (selon les Caisses), sur délivrance d'une facture et parfois sous condition de l'affiliation professionnelle du praticien.

La naturopathie n'est à ce jour pas reconnue comme une qualification médicale en France. Même s'il existe en France un enseignement à destination des titulaires d'un diplôme en médecine ou profession médicale (DU en naturopathie de l'université Paris XIII par exemple), la mention de naturopathe ne peut figurer ni sur la plaque du praticien médecin, ni sur son ordonnancier, car ce DU ne fait pas partie des titres autorisés par le CNOM (article 79 – 80 et 81 du Code de déontologie médicale) (http://www.conseil-national.medecin.fr/).

**Pratique du jeûne dans le cadre de la naturopathie**

Comme expliqué précédemment, historiquement, la pratique du jeûne a été développée et portée par des courants naturopathes et hygiénistes.

Le jeûne peut être proposé avec différents objectifs, parfois associés : à visée détoxinante et revitalisante, à visée de développement personnel, à visée préventive... L'OMNES (Organisation de la médecine naturelle et de l'éducation sanitaire) se positionne fermement en statuant que le jeûne n'est pas utilisé à visée thérapeutique dans le cadre de la naturopathie (OMNES, communication personnelle). Pour autant, on peut retrouver certains naturopathes[4] (non affiliés à l'OMNES) qui proposent des jeûnes thérapeutiques, ce qui complique la lisibilité de l'offre.

Par ailleurs, la pratique du jeûne dépasse actuellement le cadre de la naturopathie, pouvant être proposée par des praticiens ayant d'autres formations (reconnues ou non) et souvent des formations multiples. Ainsi, les superviseurs de jeûne ont pu par exemple suivre une formation au jeûne auprès d'un « maître », une formation de coach, une formation de professeur de yoga, un brevet d'animation de randonnée etc.…et ce d'autant plus que le jeûne est souvent proposé en association avec d'autres activités (randonnée, yoga, développement personnel etc.).

**Cadrage du sujet**

Dans le document présent, nous ne nous intéresserons qu'au jeûne pratiqué dans un but d'amélioration de la santé et inscrit dans une démarche de médecine considérée à ce jour comme non conventionnelle en France.

Il peut s'agir d'une pratique de jeûne complet hydrique ou de jeûne partiel, continu ou intermittent. Le jeûne peut être réalisé plutôt à visée détoxinante et revitalisante, à visée préventive, souvent chez des sujets sains, ou encore à visée thérapeutique, souvent dans un contexte de maladie chronique.

Nous n'aborderons pas le jeûne lorsqu'il est pratiqué dans le cadre de la médecine conventionnelle (par exemple : jeûne préopératoire, prise en charge de la pancréatite aigüe …).

Nous n'aborderons pas non plus le jeûne ni comme pratique spirituelle, ni comme pratique revendicative.

[4] Exemple : http://www.osenvol.fr/

Concernant le jeûne revendiqué comme pratique à visée préventive ou thérapeutique :

- Dans l'Antiquité déjà, Hippocrate recommandait le jeûne, Socrate le pratiquait régulièrement.

- Plus récemment, le Dr Isaac Jennings (1788-1874) fut l'un des premiers médecins américains à préconiser le jeûne, dans une approche de la santé basée sur des principes naturels. Par la suite, Herbert M. Shelton (1895-1985), chiropraticien et naturopathe, reconnu comme le père de l'école hygiéniste, a élaboré un protocole basé sur un jeûne strict à l'eau, sans exercice physique. L'objectif de ce jeûne était d'induire un repos physiologique complet, ce qui permettait selon lui d'aiguiser l'esprit[5].

- Le Dr. Heinz Fahrner, médecin-chef durant 30 ans de la clinique Buchinger (centre de soins spécialisé dans le jeûne et situé sur les rives allemandes du lac de Constance, depuis 1953), a défini le jeûne comme suit : « Le jeûne thérapeutique est le moyen le plus puissant pour mobiliser les forces auto-guérissantes de l'être humain aussi bien sur le plan physique que sur le plan émotionnel ».

**Pour en savoir plus…sur les fondements conceptuels de la naturopathie**

La naturopathie a été fondée fin XIXème - début du XXème siècle. Le terme a été défini par John Scheel et repris et diffusé par Benedicte Lust, qui a fondé l'école américaine de naturopathie à New-York en 1901. La naturopathie fait référence à la tradition médicale de la Grèce antique. Ses principes clés sont les suivants :

- Avant tout ne pas nuire (Primum non nocere)

- La nature recèle son propre pouvoir de guérison (Vis medicatrix naturae) : Le rôle du thérapeute est de reconnaitre, respecter et promouvoir le pouvoir d'auto-guérison inhérent à chaque être humain

- Découvrir et traiter la cause (Tolle causam) : Le thérapeute doit identifier et supprimer les causes de la maladie plutôt que de s'attaquer aux symptômes

- Enseigner (Docere) : Le thérapeute doit enseigner les principes d'un mode de vie sain et encourager les consultants à être responsables de leur santé

- Approche holistique : Le thérapeute considère la personne dans sa globalité

- Promotion de la santé et prévention : au niveau de l'individu et de la communauté

La naturopathie a été influencée par la philosophie du vitalisme. Elle utilise en pratique différentes techniques, parmi lesquelles l'acupuncture, la phytothérapie, les techniques de gestion du stress, l'homéopathie, l'hydrothérapie, la nutrition, les manipulations physiques, les massages etc. (WHO 2010)

[5] http://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=jeune_th

Les informations présentées ici sont issues des enseignements du collège des enseignants de nutrition (http://www.lewebducen.fr/) et du livre Traité de nutrition artificielle de l'adulte (Cano, Barnoud et al. 2007).

Rappelons tout d'abord que les substrats énergétiques sont apportés par l'alimentation. Ils sont de 3 ordres :

- les glucides (4 kcal/gramme)
- les lipides (9 kcal/gramme)
- les protéines (4 kcal/gramme)

Comme l'organisme a des besoins constants et des apports discontinus, il doit mettre en œuvre des mécanismes de stockage puis de mobilisation des nutriments.

Les réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg sont présentées dans le tableau suivant.

*Tableau 1: Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg (Source : collège des enseignants de nutrition http://umvf.univ-nantes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_7/site/html/cours.pdf)*

**Tableau I. Réserves énergétiques chez un sujet de 70 kg.**

| Substrats énergétiques | Tissus | Énergie (Kcal) | Poids (g) |
|---|---|---|---|
| Triglycérides | Tissu adipeux blanc | 108 000 | 12 000 |
| Glycogène | Foie | 200 | 70 |
| | Muscles | 400 | 120 |
| Glucose | Liquides circulants | 80 | 20 |
| Protéines | Muscles | 25 000 | 6 000 |

En période de jeûne, pour continuer à fournir du glucose aux cellules de l'organisme, en particulier au cerveau, l'organisme va mettre en place divers mécanismes. Suivant la phase du jeûne, les substrats énergétiques utilisés par le cerveau seront le glycogène hépatique, le glucose dérivé des protéines et les acides cétoniques dérivés des acides gras. Les autres organes utilisent les acides gras comme substrat énergétique dès la chute de l'insulinémie.

On distingue 3 états en fonction du temps qui sépare de la dernière prise alimentaire :

- la période post prandiale : elle correspond aux 8 heures qui suivent la prise alimentaire.
- la période post absorptive : entre 8 et 16 heures après la dernière prise alimentaire (le matin à jeun). Le glucose provient alors de la glycogénolyse hépatique et de la néoglucogenèse.
- le jeûne proprement dit : au-delà de 16 heures après la dernière prise alimentaire. On distingue 3 phases de jeûne :
  - ✓ Le jeûne court : de 1 à 3-5 jours, ou phase protéique. Pour fournir du glucose au cerveau, un mécanisme de néoglucogenèse se met en place : le glucose est principalement synthétisé à partir des acides aminés des protéines musculaires. Ce mécanisme adaptatif ne peut perdurer, car la fonte protéique est trop rapide. Une transition vers une nouvelle phase, visant à économiser les protéines, se met alors en place.
  - ✓ Le jeûne prolongé ou phase cétonique. Cette période commence vers le $5^{ème}$ jour de jeûne et peut durer plusieurs semaines. L'adaptation de l'homme au jeûne prolongé se caractérise par sa capacité à épargner les protéines corporelles. Les substrats énergétiques sont alors principalement fournis par la lipolyse.

    Les acides gras produits sont soit oxydés directement soit transformés en corps cétoniques. La concentration plasmatique en corps cétoniques augmente. Les corps cétoniques peuvent en particulier être utilisés par le cerveau, diminuant de ce fait les besoins en glucose. Les acides gras et les corps cétoniques deviennent ainsi la principale source de substrats énergétiques, ce qui permet de réduire le catabolisme protéique musculaire et d'épargner les protéines. Les mécanismes permettant cette épargne azotée ne sont à ce jour pas complètement élucidés.

    Chez un sujet mince, les réserves lipidiques représentent le principal facteur limitant de la durée du jeûne, tandis que chez le sujet obèse les réserves protéiques semblent être le principal facteur limitant (Cano, Barnoud et al. 2007).
  - ✓ La phase terminale : cette phase a été étudiée uniquement chez l'animal. La concentration plasmatique de glucose s'élève, la concentration plasmatique des acides gras et des corps cétoniques s'effondre, le catabolisme protéique augmente. . Le passage à cette $3^{ème}$ phase serait sous-tendu par la nécessaire reprise d'une activité motrice pour rechercher de la nourriture (Robin, Frain et al. 1988). Des travaux ont montré que chez le manchot empereur, cette phase survient alors qu'il reste encore environ 20% des réserves lipidiques. Elle marque les limites de l'adaptation au jeûne.

Pour plus de précisions concernant l'adaptation du métabolisme à un déficit énergétique, nous invitons le lecteur à se reporter au rapport de l'ANSES Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement (p.39) (ANSES 2010).

Enfin, en situation de jeûne, l'organisme doit aussi faire face à un arrêt des apports en micronutriments. Peu d'études se sont intéressées au sujet. Nous y reviendrons dans le chapitre sur la sécurité lorsque nous présenterons le rapport de l'ANSES.

## STATUT DU JEUNE EN FRANCE

**Dans le cadre de la pratique médicale :**

En France, la pratique du jeûne n'est pas proposée dans le cadre de la pratique médicale : ni dans le cadre de séjours hospitaliers, ni en clinique, ni en ambulatoire.

Il existe cependant des associations proposant des stages de jeûne supervisés par des médecins. En voici quelques exemples :

- L'association Kousmine[6] propose un stage « la Santé par le jeûne » qui s'adresse aux personnes en bonne santé, contre-indiqué pour les femmes enceintes et /ou allaitantes, en cas de maladie avec prise régulière de médicaments, et dans toute dépendance grave (alcool et autres drogues). Ce stage est supervisé entre autres par un médecin formé à la méthode Kousmine.
- L'association Terre du Ciel propose un stage intitulé « Joie du Jeûne » associant pratique du jeûne (selon la méthode Buchinger) et hatha yoga, supervisé entre autres par un médecin formé à la pratique du jeûne selon la méthode Buchinger[7]. Dans le formulaire d'inscription, il est précisé que le stage s'adresse à des personnes en bonne santé physique et émotionnelle et qu'il peut entraîner d'éventuels effets physiologiques et psychologiques. Le stage comprend 7 jours de jeûne (dont un jour de rupture de jeûne) et 2 jours de réalimentation. La signature d'une décharge est nécessaire.
- De plus, l'association jeûne et randonnée indique sur son site internet une liste de médecins utilisant le jeûne en France http://jeune-et-randonnee.pagesperso-orange.fr/medecins.htm

[6] http://kousmine.fr/99
[7] http://www.lafermededivali.com/spip.php?article64

**Entretien avec le Dr Ouachée (2 Juillet 2013)**

Le Dr Ouachée est médecin généraliste à Paris. Elle a auparavant travaillé au SAMU et en milieu hospitalier. Confrontée aux limites de la médecine allopathique, notamment dans le domaine de la douleur, elle s'intéresse aux thérapeutiques dites non conventionnelles (comme l'acupuncture, l'hypnose, l'auriculothérapie, qu'elle pratique). Par ailleurs, elle s'intéresse depuis récemment à la pratique du jeûne. Elle s'est formée à la méthode du jeûne de type Buchinger (l'apport calorique moyen est de 250 kcal/jour en tisanes, jus de fruits et bouillons et le jeûne est accompagné de la pratique d'exercices physiques, de relaxation, cf. paragraphe définition plus haut). Au vu des travaux scientifiques réalisés, publiés et cités dans l'article du Dr Wilhelmi De Toledo , elle soutient cette approche. Elle est par contre très critique vis-à-vis de la pratique du jeûne complet : en effet, elle condamne le jeûne sec (sans eau) et n'est pas favorable au jeûne strict à l'eau.

Elle considère que le jeûne thérapeutique doit se faire dans une structure médicale. Elle a personnellement voulu faire l'expérience d'un séjour à la clinique Buchinger à Marbella en Espagne, qui propose un suivi organisé sur le modèle hospitalier (surveillance infirmière, surveillance biologique, présence médicale), qu'elle trouve adapté.

Dans sa pratique de médecin généraliste, en cas de demande de ses patients, elle ne conseille que ce type de jeûne (2 orientations à ce jour vers les cliniques pratiquant la méthode Buchinger en Europe). Parfois, des patients atteints de cancer lui demandent s'ils doivent jeûner, elle leur déconseille en l'absence d'encadrement médical strict, mais leur conseille d'alléger la prise alimentaire pendant les sessions de chimiothérapie. Le Dr Ouachée dit que les retours sont positifs, les patients témoignant qu'ils souffrent de moins d'effets secondaires.

A côté de sa pratique, elle anime 2 fois par an une semaine de stage autour du jeûne. Elle définit ce stage comme « un moment de repos pour le corps, l'âme et l'esprit » visant à se « détoxiner ».Un jeûne de type Buchinger est respecté, accompagné de gymnastique, de massages, de marche, d'échanges. Elle précise qu'il ne s'agit pas d'un jeûne thérapeutique. En aucun cas, ce stage n'accueille de patients. Elle accompagne les stagiaires et comme elle « reste médecin » elle emporte son tensiomètre et réalise une surveillance médicale clinique. Elle atteste de retours positifs des stagiaires, de déclarations d'améliorations cliniques (par exemple sur les douleurs articulaires ou les symptômes allergiques). Elle aimerait pouvoir structurer une recherche mais cela n'a pas encore été fait à ce jour. Elle reste donc prudente sur les observations qu'elle fait.

## Stages de jeûne sans supervision médicale

Des particuliers, des centres et des associations proposent des séjours de jeûne, en groupe ou en cure individualisée. Ces derniers temps, les stages de jeûne se multiplient, associés ou non à d'autres activités (randonnée, yoga, conférences etc.) et il n'est pas possible de tous les recenser.

Les stages sont parfois encadrés par des naturopathes, parfois non. Lorsque les stages sont encadrés par des naturopathes, ceux-ci ne sont pas systématiquement affiliés à une association de professionnels.

Voici quelques exemples de centres ou associations proposant des séjours de jeûne (non exhaustif) : centre de séjour diététique Monbéjan (www.centre-monbejan.com), centre de

détoxination Nature et vie (www.nature-et-vie.fr), Jeûne et Randonnée (www.jeune-et-randonnee.com), la Maison du jeûne (http://www.lamaisondujeune.com/) …

***Et ailleurs ?***

- Au niveau international, nous pouvons citer :
    - L'association médicale Jeûne et nutrition (Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V., www.aerztegesellschaft-heilfasten.de), dont le groupe d'experts est à l'origine de recommandations, et en particulier de la liste des indications qui ont été reprises pour le jeûne partiel de type Buchinger. Cette association a organisé un congrès sur le jeûne en Juin 2013 intitulé « Manger, jeûner, vivre longtemps ! » (présentations disponibles en ligne http://fasten.tv/fr/)
- En ce qui concerne la pratique du jeûne sous supervision médicale : Dans d'autres pays, des services hospitaliers proposent des programmes spécialisés dans le jeûne thérapeutique, notamment en Allemagne, aux Etats-Unis, en Russie. En Allemagne, plus de 20 hôpitaux proposeraient des programmes spécialisés, le lieu le plus célèbre étant sans doute la clinique Buchinger (https://www.buchinger-wilhelmi.com/content/fr/bodensee-0). En Russie, la pratique du jeûne thérapeutique a été développée du temps de l'ex URSS, et des séjours sont proposés au centre de Goryashinsk.

**Pour en savoir plus**

Sylvie Gilman et Thierry de Lestrade ont réalisé une enquête approfondie sur la pratique du jêune thérapeutique, en s'intéressant notamment aux pratiques en cours en Allemagne, en Russie et aux Etats-Unis, où le jeûne est pratiqué sous supervision médicale et fait l'objet de nombreux travaux de recherche.

***Le jeûne, une nouvelle thérapie ?***

Documentaire de Sylvie Gilman et Thierry de Lestrade

(France, 2011, 56mn)

Coproduction : ARTE France, Via Découvertes Production

Il existe également un livre : ***Le jeûne, une nouvelle thérapie ?*** de Thierry de Lestrade (De Lestrade 2013).

**CONTROVERSES**

La MIVILUDES a publié en 2012 un guide intitulé Santé et dérives sectaires (http://www.derives-sectes.gouv.fr/sites/default/files/publications/francais/guide_sante_complet.pdf). Elle met en garde contre certaines pratiques, en particulier dans le domaine de l'alimentation :

*«Dans cette catégorie [l'hygiénisme ou les dogmes du déséquilibre alimentaire] sont également pointés les groupes qui allient pratique sportive intense et jeûne parfois poussé à l'extrême. L'inquiétude grandit quand ces stages sont destinés aux adolescents qui sont dans ces conditions exposés à des déséquilibres physiques et psychiques.*
*Le respirianisme promu en France par la prêtresse australienne Jasmuheen (Ellen Greve) repose sur la pratique du jeûne total acquise à l'issue d'un processus sacré de 21 jours au-delà duquel il est envisageable de se nourrir uniquement d'air et de lumière. Cette pratique est responsable de décès à l'étranger. En France, elle est l'objet d'une surveillance étroite des colloques et stages de «sa prêtresse» ou d'autres zélateurs. »*

**INDICATIONS**

Le plus souvent, les naturopathes et les hygiénistes ne préconisent pas le jeûne à titre thérapeutique mais plutôt à titre préventif ou pour permettre à l'organisme d'être capable de s'auto-guérir.[8]

Cependant, d'autres approches présentent des indications à la fois à visée préventive et thérapeutique. Ainsi, sur le site en français de la clinique Buchinger (https://www.buchinger-wilhelmi.com/content/fr/la-methode-buchinger), on trouve les indications suivantes :

- Jeûne préconisé à titre préventif : Surpoids, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie, diabète de type II, stress, hypertension, tabagisme.
- Jeûne préconisé à titre thérapeutique : maladies cardio-vasculaires (maladies coronariennes, insuffisance cardiaque, troubles de la circulation artérielle, insuffisance veineuse), maladies du dos et des articulations (arthrose, arthrite, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante), maladies du tube digestif (inflammation intestinale chronique, colites, gastrites, constipation chronique), pathologies diverses (épuisement physique et psychique, état dépressif, fatigue chronique, infections à répétition, migraines et maux de tête, allergies dont asthme, rhume des foins, urticaire, eczéma, diminution de

[8] Ainsi, les naturopathes affiliés à l'OMNES conseillent le jeûne à visée détoxinante ou revitalisante, mais ne l'utilisent pas à visée thérapeutique (OMNES, communication personnelle). Les hygiénistes recommandent le jeûne afin de mettre au repos l'organisme et de permettre aux organes de se réparer et de récupérer, ils ne considèrent pas le jeûne comme un moyen de traiter les maladies mais comme un moyen de rendre l'organisme capable d'auto-guérison (International natural hygiene society (INHS) http://naturalhygienesociety.org/review/0801/shelton-resting.html).

la fertilité, troubles de la ménopause, syndrome prémenstruel, fibromyalgie, glaucome, acné).

### TRAITEMENTS

Différentes conduites de jeûne existent, nous avons vu précédemment que plusieurs critères pouvaient varier :

- Un jeûne peut être total ou partiel.
- Un jeûne peut être continu ou intermittent.
- Un jeûne peut être de durée variable
- Il peut ou non être précédé d'une phase préparatoire
- Il peut ou non être suivi d'une phase de reprise progressive de l'alimentation.
- Il peut ou non être associé au repos.
- Il peut ou non être réalisé sous supervision médicale. En cas de supervision médicale, celle-ci peut ou non être régie par des recommandations.

De plus, d'autres éléments peuvent varier, comme par exemple :

- des soins/traitement à associer (bains, soins corporels, hydrothérapie, enveloppements, lavements…),
- la conduite à tenir en cas d'inconfort (poursuite ou rupture du jeûne) etc.…

Nous présentons ci-après les recommandations de praticiens hygiénistes : les recommandations de Shelton concernant la pratique d'un jeûne (considéré comme le père de l'hygiénisme), puis les recommandations de l'association internationale des praticiens hygiénistes concernant la supervision d'un jeûne.

Shelton, dans un article intitulé « Fasting can save your life » publié en 1964 présente 9 propositions pour un jeûne :

- la préparation : Shelton préconise uniquement une préparation mentale et émotionnelle. Il ne considère pas nécessaire de faire précéder le jeûne par une phase de restriction alimentaire progressive.
- Le repos. Shelton préconise un repos physique, mental et sensoriel.
- L'activité : Shelton estime que pour des jeûnes réduits, un exercice physique modéré sous supervision est acceptable. Il préconise le repos complet dans les autres cas.

- La chaleur : Shelton préconise que le jeûneur doit avoir suffisamment chaud, que ses pieds en particulier doivent être gardés au chaud
- L'eau : le jeûneur doit boire, uniquement lorsqu'il a soif, une eau pure.
- Les bains : Shelton recommande des bains quotidiens, courts, à l'eau tiède.
- Bains de soleil : Shelton les recommande tôt le matin ou tard l'après midi l'été, 5 minutes de face et 5 minutes de dos le 1er jour, en augmentant ensuite d'une minute par jour la durée de l'exposition (jusqu'à un maximum de 30 minutes).
- Purges : Shelton les déconseille.
- Souffrance/inconfort : Shelton recommande de continuer le jeûne même en cas d'inconfort, et d'attendre que l'inconfort soit passé pour se réalimenter. Selon lui, le soulagement serait plus précoce en cas de poursuite du jeûne qu'en cas de rupture du jeûne.

L'association internationale des praticiens hygiénistes (IAHP http://www.iahp.net/fast.htm) a émis des recommandations pour superviser un jeûne :

- Le recueil des antécédents médicaux et un examen clinique sont nécessaires avant la mise en place d'un jeûne
- Une consultation médicale appropriée doit être réalisée pour les patients sous traitement lorsque des modifications du traitement sont prévues ou prévisibles
- L'absence de circonstances exceptionnelles et des examens de laboratoires si nécessaires sont recommandés avant d'initier le jeûne. En cas de jeûne supérieur à 7 jours, une surveillance physiologique doit être envisagée selon l'avis du praticien.
- Consentement éclairé documenté dans le dossier du patient
- Surveillance quotidienne des signes vitaux (au minimum fréquence cardiaque et pression artérielle) voir pluriquotidienne (selon l'avis du praticien) pendant la durée du jeûne.
- Recueil quotidien écrit de l'évolution et des constantes
- Accès constant à l'eau
- La période de fin de jeûne et la récupération post-jeûne doivent être supervisées et cohérentes avec les principes hygiénistes.

Enfin, la méthode Buchinger est décrite en détail dans le livre ***L'art de jeûner-Manuel du jeûne thérapeutique Buchinger*** (Wilhelmi de Toledo 2005).

En France, la pratique du jeûne thérapeutique chez l'homme n'est pas un sujet d'étude ayant fait l'objet de publications dans des revues internationales.

Cependant, ce sujet bénéficie actuellement d'un intérêt de la part de la communauté scientifique, comme en témoigne le programme scientifique des Journées francophones de nutrition (11-13 décembre 2013 http://www.lesjfn.fr/programme/programme-scientifique/26), qui prévoit un symposium intitulé « Jeûne et maladies », ainsi qu'une récente thèse de médecine réalisée en 2011 : « L'appellation "jeûne thérapeutique" est-elle fondée ou usurpée ? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme. »(Lemar 2011).

A l'international, la recherche est active en Allemagne et aux Etats-Unis, où elle donne lieu à des publications en anglais dans des revues internationales. Les pays scandinaves et le Japon sont les principaux autres pays s'intéressant à la recherche sur ce sujet et publiant des études. Par ailleurs, en Russie, de nombreux travaux de recherche ont été réalisés sous l'ère soviétique. Malheureusement, ces travaux ont été très peu traduits.

Nous présentons dans cet encadré une revue de la littérature des études soviétiques réalisée en 1974 par Diethelm Boehme sur l'utilisation du jeûne en traitement des pathologies psychiatriques, en présentant un résumé des considérations de l'auteur, ainsi que quelques remarques de notre part ***(en gras et en italique).***

**Preplanned fasting in the treatment of mental disease : survey of current soviet literature (Boehme 1977)**

D. Boehme rapporte principalement l'expérience du Dr Nikolajew, qui, en 1969, avait traité plus de 1500 patients par le jeûne.

Le protocole de traitement était bien défini : le traitement reposait sur un jeûne complet d'environ 2 semaines, suivi d'une phase de réalimentation progressive. Un consentement éclairé était recueilli avant le début du traitement, des examens de laboratoire étaient réalisés. Le patient ne devait pas fumer, il devait boire au moins 1500mL d'eau par jour (eau fraiche, bouillie ou thé). Une purge était associée (lavement). Des soins d'hydrothérapie (bain quotidien) et des massages étaient prodigués. Un repos d'1h30 après le thé du matin était indiqué, suivi d'une promenade quotidienne de plusieurs heures avec réalisation d'exercices de respiration, puis d'activités (jeux, lecture, travail). Une attention particulière était portée le soir au brossage de dents et au bain de bouche, et les patients devaient dormir dans des chambres bien ventilées.

**Analyse de l'efficacité (par indication)**

- La moitié de ces patients avaient une schizophrénie et souffraient principalement de formes simples de la maladie et de formes hypochondriaques. ***Une première remarque s'impose : les définitions utilisées pour l'établissement des diagnostics ne reposent pas sur une classification internationale.***

Ainsi, les formes hypochondriaques sont définies dans la littérature russe comme des formes à évolution progressive accompagnées de changement de la personnalité (incluant l'autisme, la perte de confiance, la passivité, l'absence de réactivité émotionnelle, des troubles de la pensée). Une amélioration a été constatée chez ces patients, d'autant plus importante que le trouble était récent (50 à 60 % d'amélioration si le trouble datait de 5 ans ou +, 80 à 90 %

d'amélioration si le trouble datait de moins d'1 an). ***Une deuxième remarque s'impose : les critères d'évaluation de l'amélioration ne sont pas précisés.***

Pour les formes paranoïdes (dont la définition correspond selon l'auteur à celle utilisée par les psychiatres américains), seulement 100 cas ont été observés, avec une moindre amélioration (40 % d'amélioration si le trouble datait de 5 ans ou +, 60% d'amélioration si le trouble datait de moins de 2 ans). Les critères d'évaluation de l'amélioration ne sont pas précisés. Une exacerbation des symptômes paranoïdes était constatée pendant les 2 semaines de jeûne et parfois pendant les 10 jours de réalimentation progressive.

Pour les formes catatoniques (10 patients), une amélioration a été constatée chez 3 patients. Pour les 7 autres, l'expérience n'était pas satisfaisante et le jeûne a été interrompu.

Pour les formes schizoaffectives (8 patients avec une évolution de la maladie entre 5 et 10 ans), les symptômes ont complètement disparu pendant la phase de jeûne chez 4 patients, permettant par la suite une reprise de la vie professionnelle. Le taux de rechute à 2 ans était de 30 %.

- L'autre moitié des patients présentait d'autres pathologies, telles que psychose (autre que schizophrénie), maladie maniaco-dépressive, épilepsie, encéphalopathie post-traumatique, encéphalite, troubles endocriniens et hypertension.

Les meilleurs résultats ont été observés pour les patients souffrant d'hypertension idiopathique. Les bénéfices étaient moins évidents pour les autres indications. De manière générale, les chercheurs ont conclu que les chances de succès étaient davantage liées à la coopération du patient et au rythme de progression de la maladie qu'à la maladie elle-même.

**Analyse de la sécurité**

Pour les auteurs, la principale complication est la survenue de nausées et vomissements accompagnant la phase d'acidose, ainsi que la possible survenue de lithiase urinaire.

Toujours selon les auteurs, les complications surviennent principalement lors de la reprise de l'alimentation, surtout si le patient fait des excès : douleurs abdominales, diarrhée.

Rappelons que de nombreux autres travaux n'ont pas été traduits. S. Gilman et T. de Lestrade indiquaient dans leur documentaire que V. Longo devait se rendre en Russie et tenter d'obtenir les fonds pour faire traduire ces travaux. http://www.arte.tv/fr/complement-d-informations/6597032.html

Les principales thématiques de recherche concernent le jeûne et les maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde), le jeûne et les pathologies cardio-vasculaires, et plus récemment, le jeûne chez des patients atteints d'un cancer (en particulier pour diminuer les effets secondaires des chimiothérapies).

En particulier, au 1er Septembre 2013 :

3 essais sont répertoriés comme en cours (en phase de recrutement) sur la thématique jeûne et cancer dans ClinicalTrials, 2 aux Etats-Unis (EU) et 1 en Europe :

- un essai clinique contrôlé randomisé concernant l'évaluation de l'impact d'un jeûne sur la toxicité d'une cure de chimiothérapie est en cours au Norris Comprehensive Cancer center (Université de Californie du Sud, EU) (NCT00936364)

- une étude pilote (non randomisée) sur la sécurité et la faisabilité d'un jeûne de courte durée avant la chimiothérapie chez des patients atteints de lymphome à la clinique Mayo (Rochester, Minnesota, EU) (NCT01175837)

- un essai clinique contrôlé randomisé concernant l'évaluation de l'impact d'un jeûne court encadré par un régime cétogénique sur l'efficacité de la radiothérapie chez des patients atteints de récidive de glioblastome, aux hôpitaux universitaires Johann Wolfgang Goethe (Darmstadt, Allemagne) (NCT01754350)

Par ailleurs, un essai portant sur les effets d'un jeûne court sur la tolérance de la chimiothérapie est enregistré à l'université de Leiden aux Pays-Bas (NCT01304251), mais son statut est mentionné comme étant « inconnu ».

## METHODOLOGIE

Nous avons interrogé la base de données MEDLINE, via le moteur de recherche PUBMED jusqu'au 15 Juin 2013, afin de sélectionner les études cliniques évaluant l'efficacité du jeûne thérapeutique chez l'homme (cas isolé ou série de cas, études observationnelles, études comparatives, revues Cochrane). La base de données MEDLINE est la base de référence pour les travaux de recherche d'audience internationale dans le domaine biomédical. L'interrogation se composait de la requête suivante : "therapeutic fasting"[TIAB] OR "fasting therapy"[TIAB] OR "water only fasting"[TI] OR "prolonged fasting"[TI] OR "short term fasting"[TI] OR (fasting[TI] AND (cancer[TIAB] OR "rheumatoid arthritis"[TIAB] OR cardiovascular[TIAB]) NOT glucose[TIAB]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms]).

Cette requête aboutissait à 348 résultats.

L'ensemble de cette sélection a été triée au vu du titre seul ou du titre et du résumé. Après revue de la littérature, cette dernière apparaissait vraiment qualitative à partir de 1990, à l'exception de 2 articles notables. Nous avons donc écarté la majorité des articles antérieurs à 1990 (n=44), les articles publiés dans une langue autre que l'anglais ou le français (n=31), les articles n'évaluant pas le jeûne (n=157), les études réalisées chez des animaux (n=10), les articles d'opinion ou d'hypothèse (n=4), les articles s'intéressant aux effets physiologiques du jeûne (n=64).

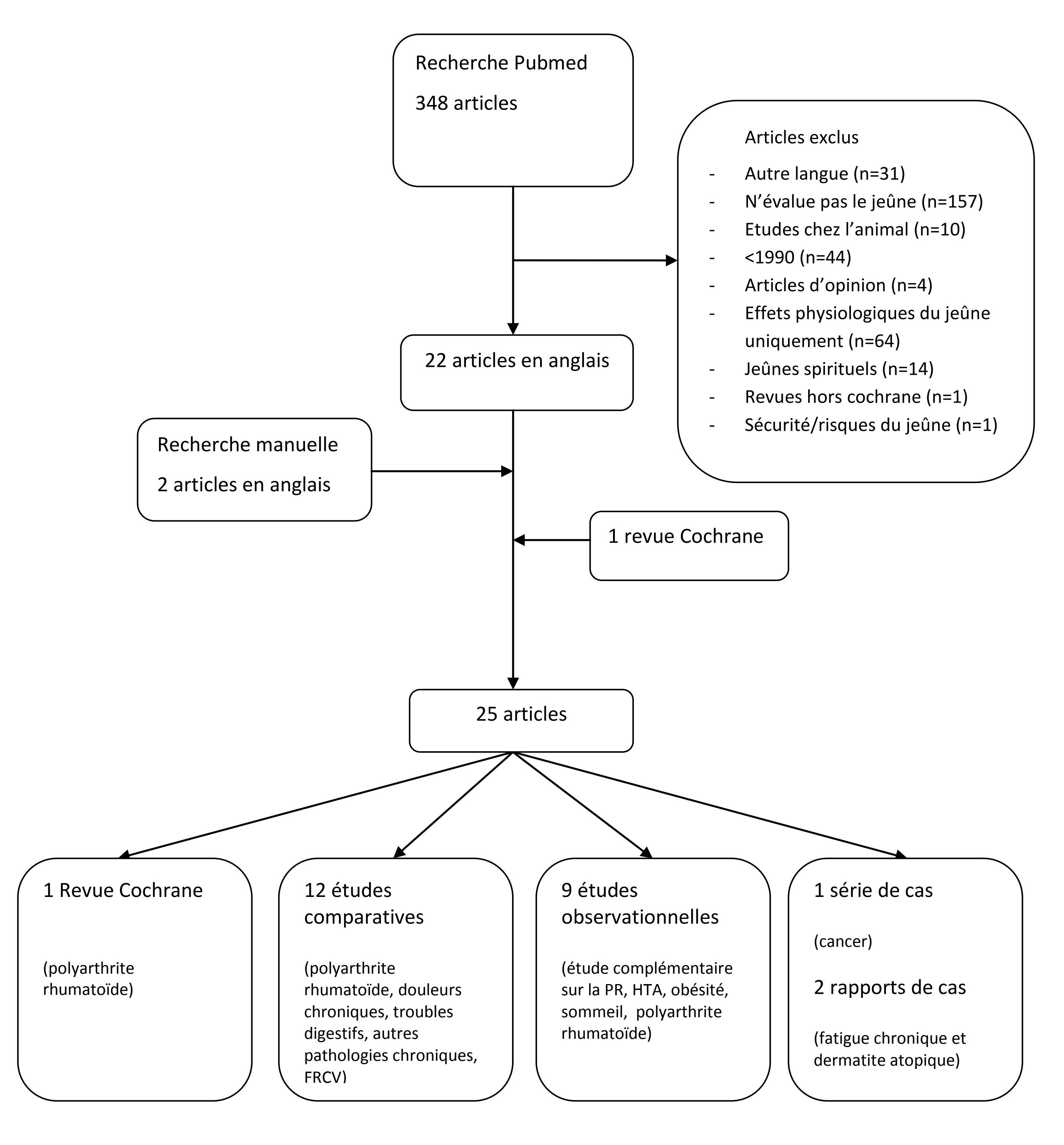
Pour l'étude de l'efficacité du jeûne nous avons également écarté les articles faisant référence à des jeûnes spirituels (hors de notre champ d'étude ; n=14), ainsi que les articles s'intéressant directement aux risques et/ou à la sécurité de la pratique du jeûne (n=1). Nous avons aussi exclu une revue (n=1) (choisissant de ne garder que les revues Cochrane).

Les listes de références citées dans les articles sélectionnés ont été consultées. 2 articles ont été ajoutés, aboutissant ainsi à un total de 24 articles sélectionnés.
La liste a également été complétée par une interrogation des revues Cochrane de la Cochrane database of systematic reviews (1 revue sélectionnée).

Pour les études, compte tenu de leur faible nombre, nous avons choisi de toutes les évaluer, quelque soit le design et l'effectif, et pour les études contrôlées, quelque soit l'intervention, le contrôle et le(s) critère(s) de jugement.

Pour les revues par contre, nous n'avons gardé que les revues Cochrane.

*Arbre de sélection des articles pour la revue de la littérature sur l'efficacité du jeûne thérapeutique :*



Par souci d'exhaustivité, et compte tenu du fait que la littérature médicale scientifique internationale impose des critères d'excellence décourageant nombre de praticien pourtant soucieux d'évaluer leurs pratiques, nous avons complété cette recherche par une interrogation de google scholar qui peut donner accès à des publications provenant d'autres circuits, et nous avons contacté les principales associations françaises de naturopathes, des médecins formés à la pratique du jeûne, ainsi que les représentants universitaires du DU de naturopathie.

Nous ont répondu :

- Madame Barbara Boutry, responsable communication de l'OMNES et Maître Isabelle Robard

- Dr Ouachée, médecin généraliste formé à la méthode Buchinger. Elle nous a transmis deux articles : Peut-on jeûner sans risque pour la santé (par le Pr. J.M. Bourre, Le Figaro.fr, article du 23/10/2013) ainsi que la réponse à cet article du Dr Y. Le Maho et du Dr F. Wilhelmi de Toledo.

De plus, ces personnes nous ont apporté des éléments d'éclairage sur le contexte de la pratique du jeûne en France (qui ont été inclus dans le chapitre généralités). Elles ne nous ont pas fait part d'autres articles non précédemment recensés dans notre revue de la littérature.

**GLOSSAIRE**

Jeûne alterné ou intermittent : est une cure au cours de laquelle sont alternés des jours où l'on mange à satiété et des jours où l'on jeûne.

Jeûne thérapeutique de type Buchinger : C'est un jeûne modifié comportant des apports en jus de fruit frais dilués ou en bouillons de légumes. L'apport calorique quotidien est de l'ordre de 250kcal/jour. (https://www.buchinger-wilhelmi.com/content/fr/jeune-therapeutique)

Régime cétogénique : régime avec un apport calorique normal, mais un apport en hydrates de carbone limité à <40g/jour

Régime méditerranéen : pratique alimentaire traditionnelle de plusieurs pays méditerranéens, caractérisée par une consommation abondante de fruits, légumes, céréales et huile d'olive et une consommation faible de viande et produits laitiers.

Régime végétarien : le régime végétarien exclut la consommation de chair animale mais permet toutefois la consommation de produits d'origine animale comme le lait (et ses dérivés), les œufs et le miel.

Régime végétalien : le régime végétalien exclut la consommation de tous produits d'origine animale. Il est composé de produits d'origine végétale, minérale ou micro-organique.

## DESCRIPTION DE LA LITTERATURE SCIENTIFIQUE IDENTIFEE

L'origine géographique des articles était variable.

L'Europe du Nord était particulièrement représentée, avec 18 publications sur 25 :

- 1 article suédois (Skoldstam, Larsson et al. 1979)

- 11 articles norvégiens (décrivant 3 essais et la revue Cochrane) ((Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991; Peltonen, Kjeldsen-Kragh et al. 1994; Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Kvaavik et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Rashid et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996), (Fraser, Thoen et al. 1999), (Fraser, Thoen et al. 1999; Fraser, Thoen et al. 2000), (Hagen, Byfuglien et al. 2009).

- 6 articles allemands (Michalsen, Schlegel et al. 2003; Huber, Nauck et al. 2005; Michalsen, Hoffmann et al. 2005; Michalsen, Riegert et al. 2005; Michalsen, Kuhlmann et al. 2006; Abendroth, Michalsen et al. 2010)

Les Etats-Unis ont publié 4 articles (Johnson and Drenick 1977; Goldhamer, Lisle et al. 2001; Goldhamer, Lisle et al. 2002; Safdie, Dorff et al. 2009), et le Japon 3 articles (Masuda, Nakayama et al. 2001; Nakamura, Shimoji et al. 2003; Kanazawa and Fukudo 2006).

Les équipes à l'origine des études pouvaient :

- être habituées à proposer le jeûne comme méthode thérapeutique : par exemple celles proposant des prises en charge multimodales à leurs patients incluant des interventions nutritionnelles (régime végétarien, jeûne partiel…)

- ou ne pas avoir de pratique habituelle de prescription /d'encadrement de jeûne ou de régime : c'était par exemple le cas des équipes constituées principalement de biologistes dans le cadre des études sur les effets secondaires des chimiothérapies.

Les études ont été publiées dans des revues variées. Un article a été publié dans le Lancet. Les revues de rhumatologie sont très représentées (British Journal of rheumatology, Scandinavian Journal of rheumatology, Clinical and experimental rheumatology, Rheumatology etc.), suivent les revues spécialisées en médecine complémentaires (The journal of alternative and complementary medicine, Biomedcentral complementary and alternative medicine, Forschende Komplementärtrmedizin), les revues spécialisées en nutrition (Nutritional neuroscience, Annals of nutrition and metabolism, Nutrition Metabolism and Cardiovascular Diseases), et enfin d'autres revues (Aging, Archives of internal medicine etc.).

Le design des études cliniques était variable :

- 1 revue Cochrane (Hagen, Byfuglien et al. 2009)
- 12 articles décrivant 9 essais comparatifs
    - 7 articles décrivant 4 essais contrôlés randomisés (Skoldstam, Larsson et al. 1979; Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991; Peltonen, Kjeldsen-Kragh et al. 1994; Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Rashid et al. 1995; Huber, Nauck et al. 2005; Kanazawa and Fukudo 2006)
    - 5 essais comparatifs non randomisés (Fraser, Thoen et al. 2000; Michalsen, Hoffmann et al. 2005; Michalsen, Riegert et al. 2005; Michalsen, Kuhlmann et al. 2006; Abendroth, Michalsen et al. 2010)
- 9 études observationnelles (Johnson and Drenick 1977; Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Kvaavik et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996; Fraser, Thoen et al. 1999; Fraser, Thoen et al. 1999; Goldhamer, Lisle et al. 2001; Goldhamer, Lisle et al. 2002; Michalsen, Schlegel et al. 2003). Deux de ces essais (Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996) sont des études complémentaires à l'essai contrôlé randomisé de Kjeldsen-Kragh (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991). Par ailleurs, l'étude (Fraser, Thoen et al. 1999) est complémentaire à l'essai comparatif de Fraser (Fraser, Thoen et al. 2000).

- 1 série de cas (Safdie, Dorff et al. 2009), 2 observations de cas (Masuda, Nakayama et al. 2001; Nakamura, Shimoji et al. 2003).

Les études évaluaient la pratique du jeûne dans les indications suivantes : polyarthrite rhumatoïde, pathologies chroniques diverses (douleurs chroniques, syndrome de fatigue chronique, dermatite atopique, troubles digestifs fonctionnels), hypertension artérielle, obésité, cancer. De plus, deux études ont été réalisées sur des sujets sains : une s'intéressait aux effets du jeûne partiel sur les marqueurs biologiques du risque cardiovasculaire(Huber, Nauck et al. 2005). Nous l'avons inclus car les auteurs envisageaient cette étude dans une perspective clinique (même en l'absence de critères de jugement clinique), en terme d'évaluation du risque cardiovasculaire, et de plus il nous apparaissait intéressant de la présenter en complément des études réalisées sur l'hypertension artérielle. Une autre s'intéressait à l'effet du jeûne sur la qualité du sommeil (Michalsen, Schlegel et al. 2003). Nous l'avons inclus car elle ne s'intéressait pas exclusivement à la physiologie, incluant des critères de jugement clinique.

Les interventions étaient variables :

- jeûne partiel : n=17 (Skoldstam, Larsson et al. 1979; Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991; Peltonen, Kjeldsen-Kragh et al. 1994; Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Kvaavik et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Rashid et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996; Fraser, Thoen et al. 1999; Fraser, Thoen et al. 1999; Fraser, Thoen et al. 2000; Michalsen, Schlegel et al. 2003; Huber, Nauck et al. 2005; Michalsen, Hoffmann et al. 2005; Michalsen, Riegert et al. 2005; Michalsen, Kuhlmann et al. 2006; Abendroth, Michalsen et al. 2010)).

- jeûne partiel intermittent (1 fois par semaine pendant 20 semaines) : n=1 (Nakamura, Shimoji et al. 2003)

- jeûne complet : n=6 (Johnson and Drenick 1977; Goldhamer, Lisle et al. 2001; Masuda, Nakayama et al. 2001; Goldhamer, Lisle et al. 2002; Kanazawa and Fukudo 2006; Safdie, Dorff et al. 2009)),

De plus, il est à souligner que le jeûne est rarement l'unique intervention évaluée, mais qu'il fait généralement partie d'un protocole plus large comprenant d'autres interventions nutritionnelles (qui se suivent dans le temps), ou des interventions d'autre type (pharmacothérapie, autres thérapies complémentaires, interventions pédagogiques).

Les critères de jugement pouvaient être cliniques (douleur, intensité des symptômes, poids, constantes, consommation de médicaments), biologiques (marqueurs de l'inflammation etc.). Il pouvait s'agir de mesures subjectives rapportées par le patient (EVA douleur, auto-questionnaire sur la qualité de vie, l'intensité des symptômes…), ou de mesures biologiques ou cliniques hétéro-évaluées (paramètres biologiques, hétéro évaluation clinique, évaluation combinée d'un score d'activité de la maladie…).

#### ETUDES COMPARATIVES

Pour les études comparatives, le bras contrôle pouvait être :

- un groupe sans intervention nutritionnelle ni autre type d'intervention (Skoldstam, Larsson et al. 1979; Huber, Nauck et al. 2005; Kanazawa and Fukudo 2006).
- un groupe sans intervention nutritionnelle, mais installé dans un environnement similaire (maison de convalescence) et avec la consigne de renseigner quotidiennement la prise alimentaire (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991) et 3 essais associés (Peltonen, Kjeldsen-Kragh et al. 1994; Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995; Kjeldsen-Kragh, Rashid et al. 1995).
- Un groupe suivant un régime cétogénique (Fraser, Thoen et al. 2000)
- un groupe suivant un régime de type méditerranéen (Michalsen, Riegert et al. 2005; Abendroth, Michalsen et al. 2010)
- un groupe suivant un régime végétarien (Michalsen, Kuhlmann et al. 2006)
- un groupe suivant des interventions nutritionnelles variées (régime végétarien, régime à base de riz, régime d'élimination) (Michalsen, Hoffmann et al. 2005)

### POLYARTHRITE RHUMATOIDE, FIBROMYALGIE ET DOULEURS CHONIQUES

La recherche bibliographique a permis de recueillir 14 publications : 13 études cliniques et une revue issue de la Collaboration Cochrane. Les 13 études décrivent 6 essais.

La polyarthrite rhumatoïde est une atteinte articulaire, d'origine auto-immune, douloureuse (avec déformation et destruction des articulations atteintes) qui peut être très invalidante. Les interventions nutritionnelles sont une approche qui semble principalement évaluée en Europe du nord, puisque le premier essai randomisé contrôlé référencé a été conduit en Suède et que les

suivants ont été conduits en Norvège et en Allemagne. En France, la HAS ne préconise pas dans ses recommandations professionnelles d'associer des mesures diététiques (hors celles appropriées pour corriger d'éventuelles carences et pour prévenir ou traiter les comorbidités) (HAS 2007)[9].

La première publication retenue, « Effects of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis » de Stöldstam et al., est une publication ancienne (1979), elle a été retenue car il s'agit d'une étude princeps, elle est citée par les auteurs de la revue Cochrane et d'autres publications portant sur l'étude du jeûne pour les douleurs chroniques.

[9] Pour plus d'informations sur les recommandations de la HAS, nous invitons le lecteur à consulter l'argumentaire de la HAS sur le sujet (p74-76)HAS (2007). Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Argumentaire.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **SKÖLDSTAM 1979 *Scand J Rheumatology*** | | | | | |
| RCT( ?)<br><br>2 groupes en parallèle<br><br>- En ouvert<br><br>- Randomisation : citée mais non précisée<br><br>Mono centrique<br>- Unité de rhumatologie de l'université de Linköping | Suivi : 12 semaines<br>- 1 semaine de pré traitement<br>- 10 semaines de traitement<br>- 1 semaine de post traitement<br><br>Mesure :<br>-A l'inclusion puis toutes les 3 semaines<br>-1ère, 3ème et 12ème semaine (soit avant, après le jeûne et à la fin du régime végétarien)<br><br>Suivi par au moins 1 médecin, 1 physiothérapeute et 1 ergothérapeute | - arthrite rhumatoïde confirmée, sous traitement anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), traitement stable durant le mois précédant<br><br>Randomisation : 26 sujets<br>- 16 : jeûne<br>- 10 : contrôle<br><br>Patients analysés :<br>- 14 : jeûne<br>- 10 : contrôle | Groupe jeûne :<br>- Les patients sont purgés avant la période de jeûne à l'aide d'huile de castor et de 5 litres de lavement puis lavements seuls 2 fois par jour pendant la période de jeûne.<br>- durant le jeûne les patients prennent 3 litres par jour de liquide sous la forme de jus de fruit, de bouillon de légume ou de tisanes<br>- exercices physiques et physiothérapie<br>- Après 7 à 10 jours de jeûne suivent 9 semaines de régime végétarien modifié (sans lait frais ni œuf).<br><br>Groupe contrôle : pas de consigne particulière<br><br>Pour tous les sujets : AINS à la demande<br><br>-Inclusion en 2 groupes, 1er groupe les patients du bras traitement jeûnent 7 jours, 2ème groupe les patients jeûnent 10 jours | Douleur<br>-auto-questionnaire avec échelle visuelle<br><br>Rigidité :<br>-auto-questionnaire avec échelle visuelle (rempli toutes les 3 semaines)<br>- Mesure de l'indice de Ritchie de rigidité articulaire<br><br>Autres mesures cliniques :<br>- test de la bague<br>-mesures ajoutées de la force des 2 mains<br>- score clinique de 6 articulations<br>- Evaluation fonctionnelle à l'aide d'un questionnaire standardisé<br><br>Consommation médicamenteuse<br>- Note quotidienne de la prise de médicaments<br><br>Paramètres biologiques<br>- Comptage avant et juste après le jeûne des lymphocytes B et T<br>- Mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, de la concentration sanguine en hémoglobine, albumine, orosomucoïd, haptoglobine, IgA, IgG, IgM, facteur C3 et C4 du complément et comptage de leucocytes et thrombocyte avant après le jeûne et à la fin du régime végétarien | -La randomisation et la dissimulation de la répartition ne sont pas décrites<br><br>-Les critères d'inclusion/exclusion ne sont pas bien documentés<br><br>-L'inclusion des patients du groupe intervention a été faite en 2 fois, les 2 groupes inclus de patients n'ont pas eu le même traitement (durée de jeûne de 7 et 10 jours)<br><br>-Les critères de jugement ne sont pas clairement identifiés comme principaux ou secondaires, ils sont nombreux et non hiérarchisés.<br><br>-Les comparaisons statistiques proposées n'évaluent pas la différence entre le groupe contrôle et le groupe traité, mais uniquement entre les valeurs de base et les valeurs en cours d'étude à l'intérieur de chaque groupe. |

L'objectif de l'étude de Sköldstam et al. est d'évaluer l'effet d'un jeûne suivi d'un régime végétarien chez des patients atteints d'arthrite rhumatoïde. La durée de l'essai est de 12 semaines. Le jeûne

mis en place est un jeûne de type Buchinger avec un apport calorique d'environ 200 kCal par jour. Il est accompagné de purges et d'exercices physiques. Il est suivi d'un régime végétarien modifié, n'autorisant pas la consommation d'œufs et de lait non transformé. La farine blanche, le sucre et le sel doivent être consommés en quantité limitée.

Plusieurs paramètres sont évalués :

- Une échelle visuelle de douleur et une échelle visuelle de rigidité sont utilisées, sans que soient précisés leur construction ou leur fonctionnement.
- L'indice de Ritchie apprécie la douleur articulaire au touché de 28 articulations en posant un score de 0 à 3 (0 pas de douleur, 1 douleur à la pression, 2 association d'une grimace, 3 mouvement de retrait) pour chaque articulation et en additionnant les scores.
- Le test de la taille de la bague est réalisé en mesurant les 10 articulations inter phalangiennes proximales puis en additionnant chacune des mesures.
- La force de la poigne est mesurée à l'aide du vigorimètre de Martin puis la force des deux mains est additionnée.
- Le score clinique des 6 articulations est obtenu par l'examen des 3 articulations les plus inflammatoires des membres et de leurs contre latérales. La douleur, la rigidité et le gonflement de chaque articulation sont évalués de 0 à 3 (0 pour absent, 1 pour léger, 2 pour modéré et 3 pour sévère), l'ensemble des scores de chacune des évaluations est additionné pour donner un score de 0 à 54.
- Le temps de marche est évalué par la mesure du temps nécessaire pour parcourir 34 mètres
- L'évaluation fonctionnelle est réalisée à l'aide d'un questionnaire standardisé (non détaillé dans la publication) qui évalue la facilité à réaliser 33 activités de la vie quotidienne.
- Suivi du poids
- Analyses biologiques : concentration sanguine en hémoglobine, haptoglobine, albumine, orosomucoïde, haptoglobine, IgA, IgG, IgM, facteur C3 et C4 du complément (la moitié des sujets inclus), vitesse de sédimentation à la première heure, numération des leucocytes, des thrombocytes, des lymphocytes T et B.

Les résultats sont donnés en moyenne (± l'écart type) de changement par rapport à la mesure de base. Les comparaisons ont été faites à l'aide du test-t apparié.

Après la période de jeûne les patients traités ont montré une diminution statistiquement significative des moyennes de la douleur (-2,0 ±1,7), de la rigidité (-1,0 ±1,5), de l'indice de Ritchie (-3,2 ±3,5), du score clinique des 6 articulations (-5,9 ±4,4), du test de la taille de la bague (-41 ±29), de la consommation quotidienne d'AINS (-2,1 ±1,2) et de la concentration en orosomucoïde (-0,14

±0,1). Chez les contrôles, les mesures à la même période donnent une diminution significative pour le score clinique des 6 articulations (-2,8 ±3,9) et le temps de marche (-2,3 ±2,2), on observe une augmentation significative du nombre de thrombocytes (+28 ±31). Seules des analyses intragroupes ont été réalisées. Aucune comparaison intergroupe n'a été rapportée.
Après la période de régime végétarien du groupe traité, le taux d'hémoglobine est significativement diminué par rapport au taux de base (-8,8 ±11,6) et les taux d'haptoglobine (+0,43 ±0,43) et d'IgM (+0,20 ±0,29) sont significativement augmentés. Dans le groupe contrôle, pour les mesures prise à la même période, on observe une diminution significative du taux de la concentration en albumine (-2,7 ±2,7) par rapport à la concentration de base. Aucune comparaison entre le groupe traité et le groupe contrôle n'est rapportée.
Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. 3 patients (sur 16) ont présenté des effets secondaires : un patient a stoppé le jeûne pour raison de fatigue et spasmes intestinaux, un patient a été sujet à une lithiase de l'uretère le 4ème jour de jeûne mais a pu poursuivre le traitement, enfin, un patient a arrêté le régime végétarien pour cause de constipation sévère et d'une sensation constante d'inconfort.

Les auteurs concluent que le jeûne apporte un soulagement temporaire aux patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui se traduit par une réduction sensible de la sensation de douleur et de raideur signalées et qui se trouve renforcée par une réduction significative de la consommation de médicament. Comme les purges étaient une part du traitement durant la période de jeûne, les auteurs précisent qu'ils ne peuvent exclure un effet bénéfique de ces lavements. Par contre les effets bénéfiques n'ont pas persisté après les 9 semaines de régime végétarien. Les auteurs soulignent que l'effet bénéfique d'une cure de 10 jours de jeûne semble peu de chose au regard de la durée d'une maladie chronique, ils ne sont pas certains qu'ils conseilleraient à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde de faire cette cure parce qu'ils estiment que trop peu de choses sont connues sur les réactions de patients à une cure de jeûne.

Enfin, rappelons certaines limites de cette étude, en particulier la réalisation de tests multiples (avec risque d'inflation du risque alpha) et l'absence de comparaison intergroupe. Rappelons que des variations de significativité sur les différences avant-après intragroupe n'impliquent pas des différences significatives entre les groupes. En l'absence de comparaisons statistiques intergroupes, on ne peut donc conclure à la supériorité de l'intervention par rapport au groupe contrôle.

L’étude suivante est une étude norvégienne publiée en 1991 dans le Lancet : « Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rhumatoid arthritis » (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991). C’est une étude qui évalue l’effet d’un jeûne court suivi de la mise en place d’un régime végétarien personnalisé chez des personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde. Cet essai clinique a donné lieu à 6 autres études (études ancillaires ou analyses complémentaires, portant essentiellement sur les paramètres biologiques et les propriétés des anticorps circulants chez les patients du groupe traitement), qui seront présentées en annexe : «Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet» (Peltonen, Kjeldsen-Kragh et al. 1994), «Inhibition of growth of Proteus mirabilis and Escherichia coli in urine in response to fasting and vegetarian diet. » (Kjeldsen-Kragh, Kvaavik et al. 1995), « Decrease in anti-Proteus mirabilis but not in anti-Escherichia coli antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and one year vegetarian diet » (Kjeldsen-Kragh, Rashid et al. 1995), «Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one-year vegetarian diet» (Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995), «Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet»(Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995), et « Change in glycolisation of IgG during fasting in patients with rheumatoid arthritis »(Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996).

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kjeldsen-Kragh et al. 1991 *Lancet*<br>Peltonen et al. 1994 *British Journal of rheumatology*<br>Kjeldsen-Kragh et al. 1995 *APMIS*<br>Kjeldsen-Kragh et al. 1995 *Clinical and experimental rheumatology*<br>Kjeldsen-Kragh et al. 1995 *Annals of rheumatic diseases*<br>Kjeldsen-Kragh et al. 1995 *Scandinavian Journal of rheumatology*<br>Kjeldsen-Kragh et al. 1996 *British Journal of Rheumatology*** | | | | | |
| RCT<br><br>Randomisation avec dissimulation de la répartition (d'après les précisions rapportées par la revue cochrane (Hagen, Byfuglien et al. 2009))<br><br>2 groupes en parallèle<br><br>- En ouvert<br>-Evaluateur en aveugle<br><br>- Randomisation : par bloc de 6 patients<br><br>Mono centrique<br>- Service des consultations externes du « Sanitetsforenings Rheumatism Hospital » Oslo Norvège | Suivi : 13 mois<br>-4 semaines de traitement 1 puis<br>- 12 mois de traitement 2<br><br>Mesures :<br>Inclusion puis à 4 semaines, puis tous les 3 mois<br><br>1 médecin, 1 diététicien | - Arthrite rhumatoïde de stade fonctionnel II ou III avec présence de 3 des 4 critères suivants : ≥3 articulations oedématiées, ≥6 articulations douloureuses, ≥45 minutes de raideur matinale, vitesse de sédimentation ≥28 mm la première heure<br>- La dose de médicament à libération lente, si elle existe, doit être stable depuis plus de 3 mois<br>- La prise de corticostéroïdes, quand elle existe doit être stable depuis 4 semaines<br><br>Exclusions :<br>-Utilisation de corticostéroïdes à une dose supérieure à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone<br>-Prise de supplément en oméga3 autre que de l'huile de foie de morue<br><br>Randomisation :<br>53 sujets (45 femmes, 8 hommes)<br>- régime alimentaire 27<br>- Contrôle 26<br><br>A 13 mois<br>34 patients<br>- régime alimentaire 17<br>- Contrôle 17<br><br>Patients Analysés<br>34 patients<br>- régime alimentaire 17<br>- Contrôle 17 | Régime alimentaire<br>4 semaines dans une maison de santé : 7 à 10 jours de jeûne partiel avec absorption de tisanes, ail, bouillons de légume, décoctions de pomme de terre ou de persil, jus de carottes, betteraves ou céleri, pour une prise calorique comprise entre 200 et 300 kcal/jour. Après cette période, les patients réintroduisent peu à peu une alimentation personnalisée : les patients réintroduisent un aliment tous les 2 jours. Si la douleur ou la raideur ressentie par le patient augmente dans les 48h après l'introduction, l'aliment est retiré pour au moins 7 jours, si les symptômes réapparaissent à la deuxième réintroduction, l'aliment est définitivement écarté. Pendant une première période de 3,5 mois, le régime était végétalien, sans gluten, ni sucre raffiné, ni agrumes, ni sel, ni conservateurs, ni thé, café, alcool ou épices, puis progressivement le régime devenait lacto-végétarien avec réintroduction du gluten (pendant les 9 mois restant).<br><br>Groupe contrôle<br>4 semaines dans une maison de convalescence. Ils doivent noter quotidiennement ce qu'ils mangent<br>Co-interventions : ergothérapie 3 fois par semaine pour tous les patients de l'étude | -auto évaluation de la douleur et de la durée de dérouillage<br>-auto questionnaire d'évaluation de capacité fonctionnelle<br>- à partir de la deuxième visite, auto évaluation de l'état général par rapport à l'état de départ<br>-évaluation des articulations : indice de Ritchie, du nombre d'articulation rigide ou douloureuse au mouvement et du nombre d'articulations enflée<br>- mesure de la force de la poigne des deux mains<br>- dosage du taux sanguin d'hémoglobine, de protéine C réactive, d'albumine, mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, numération des leucocytes et des plaquettes<br>-évaluation de la prise alimentaire<br><br>Uniquement En début et fin d'étude : radiographie des mains, des poignets et des coups de pied | -« Analyse en ITT » : Pour les sorties d'étude non liées au traitement, les valeurs manquantes ont été remplacées par la dernière valeur mesurée ; pour les sorties d'étude liées au traitement, les valeurs manquantes ont été remplacées pas la valeur minimale observée.<br><br>Analyse statistique de type avant /après à l'intérieur de chaque groupe de traitement par test appariés et les comparaisons entre les deux bras ont été faites en anova sur mesures répétées ou en analyse de covariance |

L'objectif de l'étude de (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991) est d'évaluer l'effet d'un jeûne suivi d'un régime personnalisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. La durée de l'essai est de 13 mois. Le jeûne mis en place est un jeûne partiel de type Buchinger avec un apport calorique d'environ 200 à 300 kCal par jour pour une durée de 7 à 10 jours. Il est suivi d'un régime végétarien adapté à chacun des patients. Ce régime se construit suivant la procédure suivante : les patients réintroduisent un aliment tous les 2 jours. Si la douleur ou la raideur ressentie par le patient augmente dans les 48h après l'introduction, l'aliment est retiré pour au moins 7 jours. Si les symptômes réapparaissent à la deuxième réintroduction, l'aliment est définitivement écarté. Pendant les 3 à 5 premiers mois, les patients ne devaient consommer ni lait, ni produits laitiers, ni œufs, ni viandes, ni gluten, ni sucre blanc, ni agrumes. Ensuite, les produits laitiers, le lait et les produits contenant du gluten pouvaient être introduits dans l'alimentation suivant le protocole d'introduction. Durant toute la durée de l'étude, ces patients devaient éviter de consommer du thé, du café, de l'alcool, du sel, des épices ou des conservateurs.

Dans les deux groupes (groupe jeûne et régime alimentaire, n=27 et groupe contrôle, n=26), les paramètres suivants ont été mesurés :

- Mesure de la douleur : sur une échelle visuelle analogique de 10 cm
- Mesure du temps de dérouillage matinal (technique non spécifiée)
- Gradation des capacités fonctionnelles au moyen d'un questionnaire d'évaluation de santé (Stanford health assessment questionnaire ; Fries et al. 1980)
- Nombre d'articulations atteintes : évalué avec l'indice de Ritchie (détaillé dans la publication de Sköldstam et al. 1979), le nombre d'articulation rigide ou douloureuse au mouvement ou enflée
- La force de la poigne est mesurée 3 fois par consultation à l'aide du vigorimètre de Martin puis la somme de la médiane de chaque main est établie.
- Un score d'auto-évaluation globale par rapport à l'état du début de l'étude, comportant 5 niveaux : bien mieux, mieux, inchangé, pire, bien pire
- Suivi du poids
- Radiographie des mains, poignets et cous-de-pied
- Analyses biologiques : dosage du taux sanguin d'hémoglobine, de protéine C réactive, d'albumine, mesure de la vitesse de sédimentation globulaire, numération des leucocytes et des plaquettes

- Evaluation de la prise alimentaire à chaque évaluation clinique plus une fois par téléphone entre chaque évaluation à partir du souvenir de ce que le patient a mangé durant les dernières 24h. L'évaluation de la prise des nutriments et le calcul énergétique ont été faits à l'aide du logiciel FIBER

Après 1 mois passé à la maison de santé, les patients qui ont d'abord suivi 7 à 10 jours de jeûne puis une réintroduction personnalisée des aliments, montrent une diminution statistiquement significative (test-t apparié) du nombre d'articulations rigides ($p<0,0002$), de l'indice de Ritchie ($p<0,0004$), du nombre d'articulations enflées ($p<0,04$), de la douleur ($p<0,0001$), de la durée du dérouillage matinal ($p<0,0002$), de la vitesse de sédimentation ($p<0,002$), du taux de protéine C réactive ($p<0,0001$) et du nombre de plaquettes ($p<0,006$). Ils montrent aussi une augmentation statistiquement significative de la force de la poigne ($p<0,0005$) et du score global de l'évaluation de l'état de santé ($p<0,0001$). Les améliorations mesurées se sont maintenues pendant toute l'année de suivi. A la même période, à la sortie de la maison de convalescence dans laquelle ils ont séjourné, le groupe contrôle présente une réduction significative de la douleur ($p<0,002$), sans autre changement notable.

Les résultats concernant les évaluations dans le temps de ces différents paramètres sont présentés sous forme de courbes auxquelles sont associées des p-values correspondant à une différence globale inter groupe calculée à l'aide d'une analyse de variance ou de covariance. La comparaison des 2 groupes de patients quelle qu'elle soit (test-t après 13 mois, analyse de variance sur mesures répétées ou analyse de covariances), montre une amélioration statistiquement significative de presque tous les critères de jugement dans le groupe jeûne, à l'exception du taux d'hémoglobine, du nombre de plaquettes et du taux d'albumine qui demeurent inchangés dans les deux groupes de patients.

Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Un patient du groupe traité a quitté l'étude au bout d'un mois parce qu'il ne parvenait pas à suivre le régime, 4 patients sont sortis parce qu'ils ont eu un embrasement des symptômes arthritiques, et 5 car d'autres traitements leur ont été proposés. Dans le groupe contrôle, il y a eu 7 abandons pour cause de poussée des symptômes et 2 car d'autres traitements leur ont été proposés. Les auteurs ont noté une difficulté pour les patients du groupe intervention à couvrir l'intégralité de leur besoins nutritionnels durant les 4 premiers mois de l'étude (jeûne puis régime végétalien), malgré les conseils du diététicien. Par la suite, le régime lacto-végétarien permettait de couvrir intégralement les besoins.

J. Kjedldsen-Kragh et al. concluent que le jeûne suivi d'un régime personnalisé permet une amélioration prolongée des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Ils soulignent, cependant, deux limites à leur étude. La première est l'impossibilité de conduire l'étude en double aveugle, étant donnée la nature de l'intervention. Les volontaires souhaitant tous être inclus dans les bras de traitement, les auteurs craignent un possible effet placebo dans le bras traité et un possible effet nocebo dans le bras contrôle, ils estiment cependant que s'il ne s'était agi que de réponse de type placebo/nocebo, l'effet se serait atténué avec le temps. La deuxième limite tient à la comparabilité des patients recrutés à la population générale des malades, et à l'extrapolabilité d'une telle intervention dans la population générale des patients atteints de polyarthrite. En effet, le traitement affecte considérablement les habitudes alimentaires, les volontaires pour cet essai clinique qui avaient connaissance de la procédure avant de l'entamer ne reflètent pas forcément la volonté des malades en général à se conformer à une telle procédure.

Nous présentons ci-dessous 3 études norvégiennes de Fraser D.A. et collaborateurs, s'intéressant à l'effet du jeûne partiel chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fraser et al. 1999 *Rheumatology*** | | | | | |
| Etude observationnelle non contrôlée<br><br>1 groupe<br><br>- En ouvert<br><br>Monocentrique - "Centre for rheumatic diseases, Oslo" Norway | Suivi : 7 jours<br><br>Mesure : Inclusion puis après le traitement | -Polyarthrite rhumatoïde active définie par la présence d'au moins 3 des 4 critères suivants : Parmi les 28 articulations des membres, >3 articulations enflées, >6 articulations rigides, > 45 minutes de dérouillage matinal, vitesse de sédimentation globulaire de la première heure > 28mm.<br>BMI compris entre 22 et 28 kg/m2<br><br>Exclusions : Pathologie sévère autre que la polyarthrite rhumatoïde incompatible avec la tenue d'un jeûne<br><br>9 patients inclus (8 femmes et 1 homme)<br>Age moyen : 51 ans<br>Durée moyenne d'évolution de la maladie : 2,9 ans | Jeûne quasi-total encadré avec une absorption quotidienne de d'hydrates de carbone <50g pour une prise maximale de 215 kcal/jour.<br><br>1 prélèvement sanguin avant le début du jeûne et 1 prélèvement sanguin après 7 jours de jeûne. | -Concentration et composition en acides gras libres du plasma sanguin<br><br>- Concentration et composition en acides gras des membranes des cellules sanguines mononuclées<br><br>*In vitro* :<br>- prolifération lymphocytaire (selon la composition et la concentration du milieu en acides gras libres) : incorporation de tritium par les lymphocytes en division | -observations *in vivo* suivies de tests d'hypothèses *in vitro* ; 3 expériences indépendantes |

Fraser D.A. et ses collaborateurs ont réalisé un petit essai observationnel (Fraser, Thoen et al. 1999), incluant 9 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, qui examine l'hypothèse qu'un changement de la concentration sanguine en acides gras libres, induit par le jeûne, contribuerait à l'inhibition de l'inflammation par l'inhibition de la fonction lymphocytaire. Les auteurs ont demandé à 9 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde en évolution de suivre, durant 7 jours, un jeûne n'autorisant qu'une prise d'un maximum de 215 kcal quotidiennes. Un échantillon de sang a été prélevé sur chaque patient avant le jeûne et après le jeûne. La quantité et la composition en acides gras libres a été mesurée sur le plasma d'une part et sur les membranes

extraites des cellules sanguines mononuclées (détermination par chromatographie en phase gazeuse), et une comparaison des mesures avant et après le jeûne a été réalisée. Ces analyses ont été complétées par une étude *in vitro* de l'influence de la composition du milieu sur la prolifération de lymphocytes (mesurée par l'incorporation de tritium par les lymphocytes en division et exprimé en nombre par minute). Les auteurs ont ainsi étudié la prolifération lymphocytaire en fonction et de la concentration en acides gras du milieu, et du ratio entre acides gras saturés (mélange d'acide palmitique et stéarique) et insaturés (mélange d'acide oléique et linoléique) dans le milieu.

Les résultats sont exprimés en moyenne plus ou moins l'erreur standard de la concentration pour les acides gras libres, et en % pour la composition de la membrane des cellules mononuclées. La réponse proliférative des lymphocytes *in vitro* est donnée sous forme d'histogrammes illustrant les moyennes et les erreurs standards en fonction des dilutions d'acides gras ou des proportions d'acides gras saturés et insaturés.

Les auteurs de l'étude ont mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la concentration sanguine totale en acides gras libres à l'issue de la période de jeûne par rapport à l'entrée dans l'étude (de 534 µM ± 50 à 1254 µM ± 184 ; p<0,01). Il y a une augmentation significative de l'acide palmitique, de l'acide stéarique, de l'acide oléique, de l'acide myristique, de l'acide palmitoléique et de l'acide linoléique. La proportion de chaque acide gras libre reste la même après le jeûne à l'exception de l'acide oléique qui augmente de 35 à 38%. Par contre, les auteurs n'ont pas mis en évidence de changement dans la composition des acides gras de la membrane cellulaire des cellules sanguines mononuclées.

Un mélange d'acide palmitique, stéarique, oléique et linoléique dans des proportions similaires à celles retrouvées après le jeûne *in vivo* augmente de manière significative (anova, p<0,001) la prolifération *in vitro* de lymphocytes stimulés. Relativement à un mélange de 400µM d'acides gras insaturés pour 200 µM d'acides gras saturés (représentatif du ratio retrouvé *in vivo*), un mélange d'acides gras saturés seuls à 600 µM ou d'acides gras insaturés seuls à 600 µM a un effet inhibiteur de l'ordre de 65 à 68% (p<0,001) sur la prolifération des lymphocytes *in vitro*. Un mélange de 50 µM d'acides gras insaturés avec 550 µM d'acides gras saturés produit encore une inhibition de l'ordre de 44% (p<0,001), alors que la proportion inverse de saturés/insaturés (50 µM d'acides gras saturés avec 550 µM d'acides gras insaturés) lève l'effet inhibiteur sur la prolifération lymphocytaire *in vitro*.

Les auteurs comparent leurs résultats à ceux observés chez des sujets sains précédemment rapportés dans la littérature : l'augmentation de 2 à 3 fois de la quantité totale d'acides gras libres

dans le sérum suite à un jeûne de 7 jours chez des sujets présentant une polyarthrite rhumatoïde est similaire à l'augmentation observée chez des sujets sains dans des conditions similaires.

Par contre, le constat d'une augmentation de la prolifération des lymphocytes *in vitro* lorsqu'il y a augmentation de la concentration en acide gras libres ne correspond pas à l'idée d'une inhibition de la prolifération lymphocytaire induite par l'augmentation des acides gras circulants pendant un jeûne. Les auteurs proposent comme explication que l'augmentation de la concentration en acides gras libres dans leur expérience *in vitro* alimenterait en énergie la prolifération lymphocytaire. Ils ne peuvent pas affirmer non plus que les proportions d'acides gras saturés et insaturés qui ont conduit à une inhibition de la prolifération *in vitro* puisse avoir un sens *in vivo*.

La qualité méthodologique de l'étude est très discutable (très faible effectif, absence de groupe contrôle, tests multiples…) et les résultats sont difficilement interprétables. En tout état de cause, cette étude est peu contributive et très peu informative sur les effets immunomodulateurs éventuels d'un jeûne partiel in vivo.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commen-taires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Fraser et al. 2000 *Clinical and experimental Rheumatology*<br>Fraser et al. 1999 *Clinical Rheumatology*** | | | | | |
| Essai comparatif non randomisé<br><br>2 groupes<br><br>En ouvert<br><br>Monocentrique Département des consultations externes Hôpital, Centre des maladies rhumatologiques, hôpital national, Oslo, Norvège | Suivi :<br><br>Mesure : cliniques<br>-Matin du 1er jour de jeûne/régime ou la veille : examen clinique d'inclusion<br>-Matin de J7 et de J21 : examen clinique<br>(les 3 examens cliniques ont été réalisés par le même praticien pour un patient donné, à l'exception de 2 patients)<br><br>Biologiques : Prise de sang à J1, J7 et J21 | -Sujets : volontaires, présentant une polyarthrite rhumatoïde (selon les critères du collège américain de rhumatologie)<br><br>Exclusions : Non précisé<br><br>23 patients inclus<br><br>-Groupe jeûne : 10 sujets (les 10 premiers sujets) ; 9 femmes et 1 homme, âge moyen de 49 ans, durée d'évolution moyenne de la maladie de 4,2 ans. 8 RF(IgM) + ; 5 sous traitement de seconde ligne, 1 sous prednisolone, 8 sous AINS, 3 sous antalgiques.<br>-groupe régime cétogénique : 13 sujets ; 12 femmes et 1 homme, âge moyen de 44 ans, durée d'évolution moyenne de la maladie de 4,8 ans. 11 RF(IgM) +. 4 sous traitement de seconde ligne, 4 sous prednisolone, 13 sous AINS, 4 sous antalgiques.<br><br>2ème étude :<br>-groupe contrôle : 10 sujets sains (recrutés parmi le personnel hospitalier, avec appariement sur l'âge et le sexe). | -groupe jeûne : Jeûne partiel de 7 jours encadré avec une absorption quotidienne d'hydrates de carbone <50g pour une prise maximale de 205 kcal/jour.<br><br>1 prélèvement sanguin avant le début du jeûne et 1 prélèvement sanguin après 7 jours de jeûne.<br><br>-groupe régime cétogénique : 7 jours de régime à base de légumes choisis, protéines (viande, poisson, œufs, noix), mayonnaise, huile d'olive, aromates et épices (2000 à 2500 kcal/jour, avec un apport en carbohydrates < 40g/jour)<br><br>Dans les 2 groupes,<br>-le repos était conseillé pendant les 7 premiers jours<br>-suite aux 7 premiers jours, un régime lactovégétarien était suivi pendant 2 semaines. Le régime était présenté comme un régime expérimental. | Paramètres biologiques :<br>-Il-6<br>-DHEAS (dehydroepiandrosterone)<br>-VS (vitesse de sédimentation)<br>-CRP (Protéine C réactive)<br>-cortisol<br>-beta hydroxybutyrate (β-HB)<br>-activation lymphocytaire et cytokines (2ème étude)<br><br>Clinique<br>-Poids<br>- nombre d'articulations douloureuses (sur 28) | |

(Fraser, Thoen et al. 2000) ont réalisé un essai comparatif (non randomisé) afin d'étudier l'effet soit de 7 jours de jeûne soit de 7 jours de régime cétogénique sur le taux d'IL-6 (interleukine 6) et de DHEAS (dehydroepiandrosterone sulphate) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

23 sujets volontaires ont été inclus, les 10 premiers ont suivi un jeûne partiel (apport calorique limité à 205kcal/jour) et les 13 suivants un régime cétogénique (apport calorique normal entre 2000 et 2500 kcal/jour, mais apport en hydrates de carbone limité à < 40g/jour). Suite au jeûne ou au régime cétogénique, les sujets suivaient pendant 2 semaines un régime lactovégétarien.

Des mesures biologiques (IL6, DHEAS, VS, CRP, cortisol, β-HB) et cliniques (poids, nombre d'articulations douloureuses) ont été réalisées à l'inclusion, à J7 et après les 2 semaines de régime lactovégétarien.

En comparaison intra-groupe, les auteurs ont observé :

- Dans le groupe jeûne : une diminution significative du taux d'IL6 à J7 (de 35,5 à 22,5 pg/ml ; $p<0,05$), de la VS à J7 (de 33 à 22 ; $p<0,01$), de la CRP à J7 (de 25 à 13 ; $p<0,05$), du score d'articulations douloureuses à J7 (de 14 à 10 ; $p<0,05$) et du poids (de 70,5 à 67,5 kg, $p<0,01$), ainsi qu'une une augmentation du taux de DHEAS (3,28 à 4,40 mmol/l ; $p<0,01$) et une augmentation du β-HB (<0,1 à 2,1 mmol/l ; $p<0,01$)
- Dans le groupe régime cétogénique : une diminution significative du poids (de 70,5 à 67,5 kg, $p<0,01$), une augmentation du taux de DHEAS (2,42 à 3,23mmol/l ; $p<0,01$), du taux de cortisol (de 325 à 371 nmol/l ; $p<0,05$) ainsi qu'une augmentation du β-HB (<0,1 à 2,1 mmol/l ; $p<0,01$)

Après les deux semaines de régime lactovégétarien, aucune mesure ne restait significativement différente comparée aux valeurs initiales, et ce dans les 2 groupes.

Par ailleurs, les auteurs ont retrouvé une corrélation significative entre les valeurs d'IL-6 et le nombre d'articulations douloureuses à l'inclusion et entre l'IL-6 et la CRP à J7 chez les patients du groupe jeûne, ainsi qu'entre le taux d'IL-6 et la VS, la CRP et le nombre d'articulations douloureuses à J21 chez les patients du groupe régime cétogénique. Les auteurs ont trouvé une seule corrélation statistiquement significative entre la concentration en DHEAS et les variables indicatrices de l'activité de la maladie (corrélation positive avec la VS à J21, dans le groupe jeûne).

Les auteurs interprètent la diminution du taux d'IL-6 comme un reflet de la baisse de production d'IL-6 par la synoviale, et pour eux les diminutions des variables indicatrices de l'activité de la maladie (VS, CRP, nombre d'articulations douloureuses) observées dans le groupe jeûne pourraient être une conséquence directe de la diminution d'IL-6.

L'augmentation du DHEAS est observée dans les 2 groupes. Elle serait donc, pour les auteurs, le résultat d'une déprivation en carbohydrates (et non d'une déprivation en énergie). De plus,

l'augmentation aigue du DHEAS étant également observée dans le groupe régime cétogénique, elle ne pourrait expliquer ni la diminution du taux d'IL-6, ni la diminution des variables indicatrices de l'activité de la maladie (VS, CRP, nombre d'articulations douloureuses) observées dans le groupe jeûne. Les auteurs ne s'attendaient pas à ce résultat, car le DHEAS est connu pour diminuer l'expression et l'activité du promoteur du gène de l'IL-6.

Enfin, les auteurs discutent de biais et de facteurs de confusion possibles dans leur étude. En particulier, les régimes ne se sont pas déroulés dans les mêmes conditions : les patients du groupe jeûne ont été pendant une semaine dans une ferme, dans un environnement «libre de stress » alors que les patients du groupe régime cétogénique ont entrepris leur régime à la maison.

D'autre part, nous pouvons rappeler que l'étude n'est pas randomisée, qu'il n'y a pas de comparaison inter-groupe mais uniquement intra-groupe, et que l'effectif est très faible.

Dans une étude complémentaire (Fraser, Thoen et al. 1999), les auteurs ont étudié l'effet du jeûne sur l'activation lymphocytaire (des lymphocytes T CD4 et CD8) et la production de cytokines chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Des analyses complémentaires ont ainsi été réalisées chez les 10 patients ayant jeûné, et un groupe contrôle a été constitué : 10 sujets sains ont été recrutés parmi le personnel hospitalier (appariés sur l'âge et le sexe). L'activation lymphocytaire a été étudiée par l'expression du marqueur d'activation CD69. Dans le groupe des jeûneurs, l'activation des lymphocytes T-CD4 avait diminué de manière significative à J7 par rapport à J1, mais pas à J21. Dans le groupe contrôle, l'activation des lymphocytes est restée stable au cours du temps. Dans le groupe des jeûneurs, la diminution de l'activation des lymphocytes T-CD4 était significativement corrélée à la perte de poids. Par ailleurs, le nombre de lymphocytes CD4 a diminué de manière significative à J7 et J21, le nombre de CD8 à J7 et la concentration en IL-4 a augmenté de manière significative à J7. Pour les auteurs, ces résultats (la diminution du nombre de lymphocytes, l'inhibition de l'activation des lymphocytes T-CD4, et l'augmentation de la production d'IL-4) suggèrent que le jeûne a un effet sur l'immunité cellulaire. Ces modifications pourraient sous-tendre l'amélioration clinique observée.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Abendroth et al. 2010 *Forschende Komplementärrmedizin*** | | | | | |
| Essai prospectif comparatif non randomisé (randomisation impossible au vu des refus des patients)<br><br>2 groupes<br><br>- En ouvert<br><br>- Mono centrique<br>- Service de médecine interne, naturopathie et médecine intégrative. Essen, Allemagne<br><br>Agrément du comité d'éthique local<br><br>-Recrutement de Février 2006 à Octobre 2007 | Suivi :<br><br>Mesures<br>-à J1 : Questionnaire alimentaire<br>-à J1 et J13 : activité de la maladie, HAQ, SF-36, CRP, examen des selles<br>-de J1 à J8 : EVN (de manière quotidienne) | -Sujets : hospitalisés dans le service, présentant une polyarthrite rhumatoïde (selon les critères du collège américain de rhumatologie)<br><br>Exclusions : Antibiothérapie au cours des 4 dernières semaines, malnutrition, IMC<19kg/m$^2$ ou >40kg/m$^2$, insuffisance rénale, grossesse, cancer, participation à d'autres études, inapte à coopérer.<br><br>50 patients inclus<br><br>-Groupe jeûne : 22 sujets<br><br>-groupe régime méditerranéen : 28 sujets<br><br>A l'inclusion, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant l'âge, le sexe, l'IMC, les consommations médicamenteuses et les attentes relatives au traitement. | -groupe jeûne : Jeûne partiel de type Buchinger :<br>Début du jeûne à J3, avec 1 jour de pré jeûne, à base de riz et légumes (apport de 800 kcal), suivi de 7 jours de jeûne (apport maximal de 300kcal/jour, à base de jus de fruits, soupes, et thé). Les 2 jours suivants (J11 et J12) étaient des jours de reprise alimentaire progressive. Le retour au régime normo calorique se faisait le soir de J13.<br><br>A J4 (1er jour de jeûne), les patients ingéraient un laxatif.<br><br>-groupe régime méditerranéen : normo calorique, basé principalement sur des légumes et des céréales complètes (2000kcal/jour) : 7 portions de fruits et légumes par jour, pain complet, pâtes, riz, 2 portions de poisson/semaine et utilisation exclusive d'huiles d'olive et de colza.<br><br>Dans les 2 groupes,<br>-Les patients suivaient un programme personnalisé, incluant des exercices, de la physiothérapie, un programme de gestion du stress, et d'autres thérapies complémentaires telles que des massages ou de l'hydrothérapie…<br>-le café et l'alcool étaient prohibés pendant toute la durée de l'étude | -Activité de la maladie : Disease activity score 28 (score combiné, à partir du nombre des articulations enflées et douloureuses, de la VS et de l'EVA douleur).<br><br>-Qualité de vie : SF-36 et HAQ (health assessment questionnaire)<br><br>-Douleur : échelle visuelle numérique (au repos, pendant une activité physique, à la mobilisation articulaire)<br><br>-Habitudes alimentaires : Food Frequency questionnaire<br><br>-biologiques : examen de selles, CRP | |

(Abendroth, Michalsen et al. 2010) ont cherché à évaluer les modifications de la flore intestinale et les modifications cliniques associées à un régime de type méditerranéen et à un jeûne partiel (type Buchinger) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

50 patients hospitalisés ont été inclus, il n'y a pas eu de randomisation. 22 ont suivi un jeûne partiel et 28 un régime méditerranéen pendant 7 jours. En plus de ces interventions diététiques, les patients des 2 groupes bénéficiaient d'un programme de prise en charge multimodal.

Les critères de jugement étaient multiples : cliniques (score d'activité de la maladie DAS-28, EVN douleur), qualité de vie (HAQ et SF-36), biologiques (examen de selles, CRP).

L'analyse a été réalisée en intention de traiter. Les données manquantes ont été imputées par report de la dernière valeur observée.

Le score d'activité de la maladie s'est amélioré de manière significative au sein des 2 groupes, sans différence retrouvée entre les groupes. De manière générale, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative observée en comparaison intergroupe concernant les autres critères de jugement (hormis pour l'EVN douleur au repos à J7, inférieure dans le groupe jeûne, mais il n'y avait pas de différence les jours précédents ni le jour suivant). De plus, les auteurs n'ont pas trouvé de corrélation significative entre les modifications de la flore intestinale (mesurée par les changements des acides gras à chaînes courtes) et les scores DAS-28, HAQ et SF-36.

Pour les auteurs, cette étude montre qu'un programme thérapeutique multimodal comprenant un jeûne partiel ou un régime méditerranéen est un traitement efficace de la polyarthrite rhumatoïde, au vu des résultats sur la douleur et l'activité de la maladie. Leur étude montre aussi que l'activité de la maladie et l'amélioration clinique n'est pas nécessairement corrélée à des modifications de la flore microbienne intestinale.

En conclusion, cette étude n'a pas permis de montrer de supériorité du jeûne partiel sur le régime méditerranéen dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde dans le cadre d'un programme multimodal. De plus, il n'est pas possible d'attribuer l'amélioration clinique observée au jeûne partiel ou au régime méditerranéen. De nombreux biais sont possibles, citons en particulier les autres modalités de traitement proposées au sein du programme, qui pourraient tout autant expliquer l'amélioration observée.

L'étude qui suit est une étude allemande de 2005, publiée dans le BMC complementary and alternative medicine de Michalsen et collaborateur intitulée « Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patient with rheumatoid arthritis and fibromyalgia : an observational study ».
Les auteurs recherchent une éventuelle association entre un changement de type quantitatif ou qualitatif de la composition de la flore fécale de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de fibromyalgie et la poursuite soit d'un jeûne soit d'un régime méditerranéen.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Michalsen et al. 2005 *Biomedcentral Complementary and alternative medicine*** | | | | | |
| 2 groupes en parallèle<br><br>- En ouvert<br><br>- Non randomisé<br><br>Mono centrique<br><br>Département hospitalier spécialisé en modification du style de vie et soins nutritionnels Essen Allemagne | Suivi : 2 semaines de traitement<br>- 1 collecte postale à 3 mois<br><br>Mesures :<br>Inclusion puis à 2 semaines et à 3 mois<br><br>1 diététicien, 1 médecin | Inclusion :<br>-Diagnostic pré établi de polyarthrite rhumatoïde ou de fibromyalgie séjournant régulièrement pendant 14 jours dans le service<br><br>Exclusions :<br>-Malnutrition, maladies psychiatriques, déficiences hépatiques ou rénales sévères, maladies coronariennes non stabilisées, maladies endocrines, insuffisance cardiaque, antécédents de cancer<br>- traitement au méthotrexate, azathioprine, hautes doses de corticostéroïdes ou d'antibiotiques dans les 3 mois précédents l'étude<br>-les patients ne devaient pas avoir suivi de régime quel qu'il soit pendant les 3 mois précédents l'étude<br>-Les patients inclus dans le bras jeûne ne devaient pas avoir d'antécédents de troubles du comportement alimentaire ou un BMI>40<br><br>Allocation des patients :<br>58 dépistés<br>51 inclus : 30 jeûne, 21 régime méditerranéen<br>47 en fin de prise en charge<br>43 suivis par courrier après 3 mois | Groupe jeûne :<br>Au jour 2 de l'étude : 2 jours de pré jeûne consistant en un régime peu salé composé de riz blanc et de légumes pour un apport de 800 kcal/jour.<br>De la soirée du jour 3 à midi du jour 11 : 8 jours de jeûne autorisant 200cl de jus de fruit, un peu de soupe de légume légère pour un apport calorique quotidien n'excédant pas 300 kcal. Le jeûne commence par une purge. Les jeûneurs doivent boire 2 à 3 litres par jour. Jour 12 et 13 réintroduction alimentaire.<br><br>Groupe régime méditerranéen :<br>A partir du jour2 jusqu'à la sortie : régime normo calorique (2000 cal/jour) consistant en 7 portions de fruits et légume par jour, du pain complet des pâtes, du riz, 2 portions de poisson par semaine, 2 portions maximum de viande par semaine, utilisation exclusive d'huile d'olive ou de colza pour la préparation des repas<br><br>Pour tous<br>Pendant l'hospitalisation programme d'exercices physiques quotidien pour tous et thérapie manuelle<br><br>Période d'observation : jour1 ; début des interventions nutritionnelles : jour2 ; sortie d'hôpital jour13 | Principal<br>Analyse quantitative de la flore fécale aérobie et anaérobie<br><br>Secondaires :<br>- pH et concentration d'immunoglobuline A sécrétoires<br><br>Cliniques :<br>- sévérité des symptômes<br>-douleur | Les patients ne sont pas randomisés. L'allocation à un groupe donné dépendait de critères cliniques prédéfinis (non précisés) et du choix du patient. |

La fibromyalgie est un état douloureux musculaire chronique affectant l'ensemble des quatre quadrants du corps et caractérisé par une hypersensibilité douloureuse au toucher et une asthénie. Les patients n'étaient pas randomisés. Parmi les 51 patients inclus dans l'étude, 30 ont choisi de jeûner et 21 de suivre le régime méditerranéen. Parmi les 30 jeûneurs, il y avait 21 patients atteints de fibromyalgie et 9 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Parmi les 21 patients qui ont suivi un régime méditerranéen, 14 étaient atteints de fibromyalgie et 7 atteints de polyarthrite rhumatoïde. Un échantillon de selles des patients a été collecté à l'admission, un ou deux jours avant que les patients ne quittent le service et 3 mois après leur départ de l'hôpital.
Les critères de jugement suivants ont été utilisés :

- Analyse quantitative de la flore fécale : Détermination des espèces et comptage des populations microbiennes par dilution successives et étalement sur des milieux sélectifs. Incubation des boites de culture faite à 37°C pour les bactéries, pendant 1 jour sous condition aérobies pour le comptage des entérobactéries, des entérocoques et autres bactéries aérobies, pendant 3 jours sous condition de micro aérobie pour les lactobacilles et pendant 3 jours sous condition anaérobie pour les bifidobactéries, les bactéroïdes, les prevotella, les porphyromonas et les clostridium et à 30°C sous conditions aérobie pour les levures et moisissures.
- Mesure de l'immunoglobine A sécrétoire par test ELISA à partir de selles mis en suspension dans un tampon.
- Intensité de la polyarthrite rhumatoïde : la sévérité des symptômes a été mesurée avec le Rheuma Activity Index DAS28, qui agrège la quantification des articulations atteintes et gonflées, la vitesse de sédimentation globulaire et la raideur matinale.
- Intensité de la fibromyalgie : la douleur a été évaluée par le patient à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 10 cm graduée de 0 (pas de douleur) à 10 (le maximum de douleur).

L'adhérence au régime a été bonne dans les 2 groupes, sans abandon.
Les résultats sont donnés en moyenne plus ou moins l'écart type. Le poids a diminué en moyenne de 3,3 kg dans le groupe jeûne, versus de 1,2 kg en moyenne dans le groupe régime méditerranéen. Les auteurs ont constaté une amélioration clinique chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde statistiquement significative dans le groupe jeûne mais cette amélioration n'était pas statistiquement différente de celle observée dans le groupe régime méditerranéen (-0,7 points versus -0,2 points ; p=0,09). Pour les patients atteints de fibromyalgie, les auteurs ont constaté une diminution significative de la douleur dans le groupe jeûne (p=0,003), mais pas dans le groupe régime méditerranéen. Il n'y avait cependant pas de différence significative en comparaison intergroupe.

Les auteurs n'ont mis en évidence aucun changement significatif dans la flore intestinale en lien avec le changement de régime alimentaire. Les résultats n'étant pas conformes à leurs attentes, les auteurs mettent en cause les techniques d'identification et de comptages traditionnels des microorganismes. Ils mettent aussi en cause la différence des groupes à l'inclusion en termes d'âge, de BMI et d'intensité de la maladie.

#### REVUES COCHRANE

Une revue Cochrane s'est intéressée aux interventions nutritionnelles dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde (Hagen, Byfuglien et al. 2009).

Les essais contrôlés randomisés ainsi que les essais cliniques contrôlés étaient éligibles. Les patients devaient être atteints de polyarthrite rhumatoïde (définie selon les critères du collège américain de rhumatologie ou équivalent) et au moins un groupe devait recevoir une intervention nutritionnelle (tout type de régime, ou jeûne). Les études s'intéressant aux suppléments nutritionnels n'étaient pas éligibles. Les bras contrôle pouvaient être les suivants : autre intervention nutritionnelle, intervention placebo ou régime usuel.

Les critères de jugement principaux pouvaient être la douleur, le statut fonctionnel, la raideur articulaire, la fatigue ou les effets secondaires.

Caractéristique des essais :

La revue inclut 14 essais contrôlés randomisés et 1 essai clinique contrôlé, avec un total de 837 patients.

Parmi les quinze études inclues dans la revue, deux comportaient une intervention nutritionnelle à type de jeûne thérapeutique (Skoldstam, Larsson et al. 1979; Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991). Ces deux études ont été présentées en détail plus haut. Nous ne présenterons pas en détail les autres études car les interventions évaluées (régime végétarien ou végétalien, régime méditerranéen ou crétois, régime Graastener[10], régimes hypoallergéniques sous forme liquide, régimes d'élimination) n'entrent pas dans le cadre du présent rapport. La durée des interventions était variable selon les études.

Conclusion des auteurs :

Les auteurs concluent que les effets des interventions nutritionnelles sont encore incertains, et qu'il est difficile de conclure à partir des études inclues, de faible effectif et présentant des risques de biais modérés à élevés.

Ils soulignent cependant que, comparés à un régime usuel, le jeûne suivi d'un régime végétarien ou le régime crétois-méditerranéen améliorent la douleur, mais pas la raideur ni l'impotence fonctionnelle.

Ils soulignent également qu'un régime élémentaire (prédigéré) n'apporte pas de bénéfice par rapport à un régime normal.

Enfin, ils rappellent que les taux de sortie d'étude sont supérieurs dans les groupes bénéficiant d'une intervention nutritionnelle, indiquant possiblement que la compliance est difficile. Ils s'inquiètent également de la perte de poids éventuellement associée aux interventions et des éventuels risques nutritionnels associés.

Ils encouragent la réalisation de nouvelles études, incluant un suivi à long terme et la surveillance des effets indésirables.

---

[10] Régime comprenant 800g de poisson frais par semaine. L'apport énergétique est ajusté individuellement pour viser un IMC standard, les lipides représentent 20 à 30% de l'apport énergétique, et l'apport protéique est de 1,5g de protéine par kg de poids corporel.

En résumé, concernant la polyarthrite rhumatoïde, nous avons recensé 14 articles : 13 études décrivant 6 essais et une revue Cochrane.

Parmi les 13 études, on recense 5 études comportant parmi leurs critères de jugement des critères cliniques. Les 7 autres études sont des études complémentaires, avec des critères de jugement biologiques et s'intéressent davantage à la physiopathologie et à l'étayage d'hypothèses sur les mécanismes d'action potentiels du jeûne chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.

Concernant les 5 études comportant des critères de jugement clinique, on dénombre :

- 2 essais contrôlés randomisés comparant une intervention « jeûne partiel» (+/- purges et suivi d'un régime végétarien ou individualisé) à un groupe contrôle sans traitement
    - (Skoldstam, Larsson et al. 1979).

      Les auteurs rapportent dans le groupe jeûne partiel une réduction sensible de la sensation de douleur et de raideur signalées ainsi qu'une réduction significative de la consommation de médicament (AINS). Cet essai présente cependant des limites importantes. Les méthodes de randomisation et de dissimulation de la répartition ne sont pas précisées. L'intérêt d'avoir réalisé un ECR est de plus fortement limité car les auteurs n'ont pas réalisé de comparaison intergroupe. Enfin, les patients du groupe jeûne bénéficiaient également de purges/lavements, et les résultats observés sont donc à mettre en relation avec le jeûne associé à cette co-intervention et non avec le jeûne uniquement.
    - (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991)

      Les auteurs rapportent une amélioration clinique significativement supérieure dans le groupe jeûne partiel (suivi d'un régime végétalien puis lactovégétarien) par rapport au groupe contrôle, sur plusieurs critères de jugement (à la fois cliniques – douleur, durée de dérouillage matinal, index de Ritchie etc.- et biologiques –VS, CRP, nombre de leucocytes-), et persistante après 1 an de suivi.

      Deux principales limites sont à souligner : l'absence de double aveugle, et l'incertitude sur l'extrapolabilité d'une telle intervention en population générale des malades, car les participants à l'étude, volontaires pour suivre un jeûne, étaient probablement peu représentatifs de la population générale des malades.
- 3 essais comparatifs
    - Un essai comparant une intervention « jeûne partiel» à un régime cétogénique (Fraser, Thoen et al. 2000)

      Les auteurs ont observé à J7 une diminution significative du score d'articulations douloureuses, du poids et de certains paramètres biologiques (IL6, VS, CRP) ainsi

qu'une une augmentation du taux de DHEAS et du β-HB dans le groupe jeûne partiel. Dans le groupe régime cétogénique, ils ont observé une diminution significative du poids, une augmentation du taux de DHEAS, du taux de cortisol ainsi qu'une augmentation du β-HB.

Les principales limites sont les suivantes : l'étude n'est pas randomisée, il n'y a pas de comparaison inter groupe mais uniquement intra-groupe, l'effectif est très faible et les résultats significatifs sont observés uniquement à J7, leur effet ne se prolonge pas dans le temps après un passage à un régime lactovégétarien.

- 2 essais comparant une intervention « jeûne partiel » à un régime méditerranéen
    - (Abendroth, Michalsen et al. 2010)

      Le score d'activité de la maladie s'est amélioré de manière significative au sein des 2 groupes, sans différence retrouvée en comparaison inter groupe. Il n'est pas possible d'attribuer l'amélioration observée aux interventions nutritionnelles (jeûne ou régime méditerranéen) ; de trop nombreux biais sont présents : en particulier les interventions étaient proposées au sein d'un programme multimodal, avec de nombreuses co interventions.
    - (Michalsen, Riegert et al. 2005)

      En analyse intra-groupe, les auteurs ont constaté une amélioration significative du score clinique (pour les patients atteints de PR) et une diminution significative de la douleur (pour les patients atteints de fibromyalgie) dans le groupe jeûne partiel, mais pas dans le groupe régime méditerranéen. L'analyse intergroupe ne retrouvait cependant pas de différence significative.

## PATHOLOGIES CHRONIQUES

### PATHOLOGIES CHRONIQUES DIVERSES (QUALITE DE VIE ET INTENSITE DES SYMPTOMES)

Nous présentons ci-dessous une étude réalisée par l'équipe de A. Michalsen (publiée dans « the journal of alternative and complementary medicine ») qui évalue la faisabilité d'une conduite de jeûne lors d'une hospitalisation, l'adhésion au traitement et l'efficacité en grande population de patients présentant des pathologies chroniques « Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward : Evaluation of outcome, safety and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study ». Cette étude porte sur l'évaluation de 1875 patients.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Michalsen et al. 2005 *The journal of alternative and complementary medicine*** | | | | | |
| Prospectif : tous les patients répondants aux critères entre 2001 et 2004<br><br>-2 groupes en situation de soins réels<br><br>- En ouvert<br><br>- Les patients ne sont pas randomisés mais alloués à un groupe après examen de l'historique médical et suivant le choix du patient<br><br>Mono centrique<br>- Centre de médecine intégrative. Essen, Allemagne | Suivi : 14 jours de traitement, plus 6 mois de suivi.<br><br>Mesures : Inclusion puis à la sortie du service, puis à 3 et 6 mois | Critères d'inclusion :<br>- Traitement de plus de 3 jours<br>-Polyarthrite rhumatoïde, douleurs chroniques de l'appareil locomoteur (arthrose, fibromyalgie, maux de dos), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin stabilisées, syndrome de l'intestin irritable, maladies pulmonaires chroniques, migraine et céphalées de tensions<br><br>Exclusions :<br>Troubles de l'alimentation, IMC<21 ou >40, maladies hépatiques, insuffisance rénale, ulcères gastriques, facteurs comorbides sévères comme cancer ou SIDA, alcoolisme, malnutrition, prise de médicaments immunosuppresseurs (sauf corticostéroïdes)<br><br>Etude proposée à 2787 patients<br>Sujets Participants : 2121<br>Non participants 666<br><br>Jeûne : 952<br>Régime végétarien normo calorique : 873<br>Autre intervention nutritionnelle ou non précisé : 296<br><br>Suivi à 6 mois :<br>Jeûne : 494<br>Autres régimes : 422 | Méthode de jeûne : type Buchinger (environ 350 kcal/jour) de 7 jours, précédés de 2 jours de mono diète de fruit, riz ou pomme de terre à 800 kcal/jour et de l'ingestion de laxatifs. Pendant le jeûne, administration d'un lavement tous les 2 jours. Le jeûne est suivi d'une réalimentation progressive débutant par 3 jours de régime végétarien.<br><br>Les non jeûneurs ont suivi des régimes variés.<br><br>Tous les patients ont reçu les mêmes traitements complémentaires à base de phytothérapie, de ventouses, d'acuponcture, de séance de yoga, de psychothérapie corporelle et de gymnastique, ainsi que des cours de nutrition. | Avant inclusion :<br>-questionnaires : avec variables démographiques, comportements liés à la santé, sévérité de l'affection principale.<br><br>A la sortie du traitement et durant le suivi :<br>-qualité de vie évaluée par le SF36<br>- l'adhésion au style de vie recommandé est évaluée par des échelles numériques (4 points pour la relaxation, 2 pour les exercices, 8 points pour la nutrition)<br>-évolution de la sévérité concernant l'affection principale (échelle à 5 modalités).<br><br>Pour les jeûneurs<br>-poids<br>-évaluation de l'impact du jeûne sur la pathologie<br><br>A la fin du traitement évaluation par le médecin des effets secondaires chez les jeûneurs. | -multiplicité des diagnostics à l'entrée de l'étude<br>- distribution des patients dans les bras de l'étude faite de manière non aléatoire suivant le choix du patient |

L'étude (Michalsen, Hoffmann et al. 2005) s'est étalée sur une période de 3 ans. Les auteurs ont demandé à tous les entrants pour un séjour de plus de 3 jours (n=2787) de participer à une étude sur la conduite du jeûne. 2121 ont accepté. Les patients n'étaient pas randomisés. Parmi les volontaires, 952 ont suivi une période de jeûne partiel de type Buchinger pendant 7 jours. Tous les patients ont suivi des séances de relaxation, de gymnastique et des cours de nutrition. Les patients étaient interrogés avant l'intervention, après l'intervention et à 3 et 6 mois de suivi, sur l'évolution de l'intensité de leurs symptômes (donnés en nombre de patients par modalité –bien pire, pire, inchangé, mieux, beaucoup mieux- et pourcentage), leur qualité de vie (donnée en moyenne de score plus intervalle de confiance) et sur leur changement de mode de vie (en nombre et pourcentage).

Dans les deux groupes, jeûneurs et non jeûneurs, les patients ont rapporté une amélioration des symptômes après l'intervention, cette amélioration est significativement plus élevée dans le groupe des jeûneurs que des non jeûneurs (81,7% contre 77,0% ; p<0,001). Par contre il n'y avait pas de différence significative entre les groupes sur la qualité de vie. D'une manière générale, la qualité de vie physique et psychique est améliorée dans les 2 groupes, la taille d'effet à 6 mois de l'augmentation de la somme des scores physiques était de 0,33 pour les jeûneurs et de 0,49 pour les non jeûneurs, la taille d'effet à 6 mois de l'augmentation de la somme des scores psychiques de 0,40 pour les jeûneurs et de 0,28 pour le groupe contrôle.

Concernant les changements de mode de vie, les auteurs constatent une amélioration dans les pratiques de relaxation et de gymnastique dans les deux groupes, par rapport à l'entrée dans l'étude, sans mettre en évidence de différence statistiquement significative entre le bras jeûne et le bras contrôle. Enfin les deux groupes de patients ont amélioré leur régime alimentaire conformément aux recommandations des diététiciens par rapport à l'entrée dans l'étude, sans qu'il n'y ait de différences significatives entre les jeûneurs et les non jeûneurs.

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé. 23 patients ont arrêté prématurément le jeûne pour raison d'irritabilité, de faim ou de manque de motivation. Deux cas d'hyponatrémie sans complication ont été recensés chez des patients qui n'avaient pas stoppé leur traitement diurétique, l'arrêt des diurétiques a permis une normalisation de la situation. Un patient avec de la goutte a vu une augmentation de son taux d'acide urique pendant le traitement qui a pu être traité à l'allopurinol. Enfin 4 patients ont présenté des douleurs stomacales transitoires.

Les auteurs soulignent quelques limitations de l'étude, d'abord les patients n'ont pas été distribués dans les bras de l'étude de manière aléatoire, ensuite il existe une grande hétérogénéité des diagnostics à l'entrée dans l'étude. S'ils ont mis en évidence une diminution de l'intensité des symptômes plus importante parmi les jeûneurs, ils n'ont pas constaté une amélioration de la

qualité de vie significativement meilleure dans ce groupe ni une significativement plus grande adhérence aux conseils de changement de style de vie. Enfin, le nombre important de perdus de vue à 6 mois constitue également une limite à prendre en compte, car il est plausible que la prise en charge ait abouti à de moins bons résultats chez ceux n'ayant pas répondu, et que l'effet du traitement dans les 2 groupes ait de ce fait été surestimé.

Par ailleurs, nous pouvons souligner qu'il aurait été intéressant d'utiliser des scores de propension (afin de réduire les biais liés à l'absence de randomisation).

#### DOULEURS CHRONIQUES

L'équipe de Michalsen a publié un essai exploratoire en 2006 dans la revue Nutritional Neuroscience intitulé « Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion » qui évalue l'effet d'un jeûne sur l'humeur des patients présentant des douleurs chroniques. Cette étude tente aussi de relier l'humeur ressentie aux taux de leptine et de cortisol sécrétés par les patients.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Michalsen et al. 2006 *Nutritional Neuroscience*** | | | | | |
| 2 groupes en parallèle<br><br>- En ouvert<br><br>-Les patients choisissent le bras d'étude<br><br>-Mono centrique<br><br>Département hospitalier spécialisé en modification du style de vie et soins nutritionnels Essen Allemagne | Suivi : 15 jours<br>- 2 jours de pré traitement<br>- 8 jours de traitement<br>-4 jours de post traitement<br><br>Mesure :<br>-Jours 1, 4, 11, 14 pour le poids et les analyses sanguines<br>-Quotidienne pour l'humeur ressentie<br>-Jour 13 : faim, entretien qualitatif sur l'humeur des 8 derniers jours<br>-J1 et J13 : dépression<br><br>1 diététicien, 1 médecin | - patients avec des douleurs légères à modérées sur des lombalgies ou cervicalgies, ou arthrites ou maux de tête.<br><br>Exclusions :<br>-Malnutrition, maladies psychiatriques, déficiences hépatiques ou rénales sévères, maladies endocriniennes, insuffisance cardiaque, antécédents de cancer, IMC>35<br><br>Allocation :<br>55 sujets<br>- jeûne 36<br>- régime modéré 19<br><br>La moyenne globale de l'humeur ressentie au jour de référence (J1) est en dessous de 5 dans les 2 groupes. | Groupe jeûne :<br>Au jour 2 de l'étude : 2 jours de pré jeûne consistant en un régime peu salé composé de riz blanc et de légumes pour un apport de 800 kcal/jour. De la soirée du jour 3 à midi du jour 11 : 8 jours de jeûne autorisant 200cl de jus de fruit, un peu de soupe de légume légère pour un apport calorique quotidien n'excédant pas 300 kcal. Le jeûne commence par une purge. Les jeûneurs doivent boire 2 à 3 litres par jour. Jour 12 et 13 : réintroduction alimentaire.<br><br>Les patients du groupe contrôle reçoivent une alimentation végétarienne durant toute la période de traitement, pour une valeur énergétique de 2000 kcal/jour<br><br>Pour tous :<br>Pendant l'hospitalisation programme d'exercices physiques quotidien, ainsi qu'une éducation à la relaxation. | Principaux :<br>Humeur ressentie par auto évaluation sur une échelle visuelle analogique de 100mm (0 le pire, 10 le mieux).<br><br>Mesure de la concentration sanguine en leptine et en cortisol.<br><br>Secondaires :<br>Le poids et IMC évalué le matin après le jeûne nocturne.<br>Evaluation de la faim ressentie sur une échelle de Likert à 10 points (0 pas faim, 10 extrêmement affamé)<br>Evaluation de la dépression par l'auto-questionnaire SDS de Zung | Les patients choisissent le bras d'étude |

Cet essai portait sur 55 patients atteints de lombalgie, de cervicalgie, d'arthrite ou de maux de têtes. Les patients choisissaient leur bras d'étude : 36 patients ont participé à un jeûne modifié de 300 kcal/jour (précédés de 2 jours de préparation au jeûne à 800 kcal/jour et suivis de 3 jours de réalimentation progressive), 19 à un régime de 2000 kcal/jour. L'ensemble des patients participaient à des séances d'exercices physiques. L'humeur ressentie était mesurée par autoévaluation à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 100 mm (10 la meilleure humeur, 0 l'humeur la pire). De plus les patients étaient interrogés, le 13ème jour, sur leur humeur des 8 derniers jours à l'aide d'un questionnaire qualitatif standardisé. La faim a été évaluée chez les jeûneurs à l'aide de l'échelle de Likert à 10 points (0 pas de faim, 10 extrêmement affamé). La dépression a été mesurée à l'aide de l'échelle SDS (self-rate depression scale) de Zung par autoévaluation les jours 1 et 13 de l'étude. Le poids a été mesuré quotidiennement, les concentrations en leptine et cortisol ont été mesurées par immunochimie les jours 1, 4, 11 et 14 de l'étude.

Les deux groupes de l'étude ont présenté une augmentation statistiquement significative de l'humeur ressentie illustrée par une augmentation au 11ème jour par rapport à la valeur de départ de 1,9 points IC95[1,3-2,6] ($p<0,001$) chez les jeûneurs et de 1,0 point IC95[0,4-1,7] ($p<0,001$) dans le groupe contrôle. Les auteurs ont mis en évidence une différence significative intergroupe estimée à 0,8 IC95[0,2-1,3] ($p<0,01$) avec le modèle linéaire généralisé ou à 1,4 IC95[0,1-2,6] ($p<0,05$) à l'aide de l'analyse en covariance, en faveur du groupe ayant jeûné.

La diminution totale de concentration en leptine (- 58%) était statistiquement significative ($p<0,001$) et l'augmentation de la concentration en cortisol de 11% aussi ($p<0,001$). Par contre, les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'amélioration de l'humeur et la concentration en leptine ou en cortisol chez les patients jeûneurs.

L'indice de dépression est resté inchangé dans les deux groupes durant l'étude, il était bas dès l'entrée dans l'étude pour la plupart des patients quel que soit le bras considéré.

A l'entrée dans l'étude, le bras jeûne présente un indice de masse corporelle (IMC) moyen plus élevée que le bras contrôle (26,7 ±4,1 versus 23,5±4,1 kg/m$^2$), l'IMC moyen du bras jeûne a significativement plus diminué que l'IMC moyen du bras contrôle (24,9±0,6 versus 23,0±0,8 ; $p<0,001$).

Les auteurs ont montré une amélioration de l'humeur significativement supérieure dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle. Des limites sont à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats : absence de randomisation, choix du bras d'étude par les patients, absence d'aveugle, durée de suivi courte…

D'autre part, contrairement à leur hypothèse, les auteurs n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'amélioration de l'humeur et la diminution des taux de leptine chez des patients jeûneurs atteints de douleurs chroniques. Ils concluent que les médiateurs en cause dans l'amélioration de l'humeur observée ne sont ni la leptine ni le cortisol. Enfin, pour les auteurs, l'amélioration de l'humeur qu'ils ont observée dans leur groupe de patients jeûneurs pourrait être un des facteurs expliquant la diffusion de la pratique du jeûne.

#### SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

**Rapport de cas**

Les résultats de notre recherche bibliographique comportaient des rapports de cas : nous en présentons 2 ci-dessous, l'un est sur le syndrome de fatigue chronique et l'autre sur la dermatite atopique.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Masuda et al. 2001. Cognitive behavioral therapy and fasting therapy for a patient with chronic fatigue syndrome. *Internal Medicine*** | | | | | |
| Rapport de cas<br><br>1 patient<br><br>-Département de médecine interne, Université de Kagoshima, Japon<br><br>Recueil du consentement éclairé | Suivi :<br>1 an<br><br>Mesures :<br>-J1, J10 et 10 jours après le jeûne (Cornell Medical index)<br>-J1, J10, et 4 mois après le jeûne (activité NK, acylcarnitine) | Inclusion :<br>1 patient<br>25 ans<br>Syndrome de fatigue chronique faisant suite à une infection par cytomégalovirus.<br><br>Patient hospitalisé pour fatigue sévère, arthralgies, céphalées, insomnie et dépression 6 mois après une hospitalisation pour infection à CMV.<br><br>Neveu décédé d'une infection à CMV à l'âge de 5 mois 3 ans auparavant.<br><br>Amélioration des symptômes par thérapie cognitivo-comportementale puis rechute | 10 jours de jeûne<br>Repos au lit<br>2 L d'eau par jour<br>Interdiction de la télévision, radio, lecture, téléphone, courrier, entretiens.<br>Perfusion de soluté isotonique (Ringer) à partir du moment où il y a eu une cétonurie.<br><br>Après les 10 jours de jeûne, jeûne partiel (régime liquide) pendant 5 jours, suivi de gruau de riz puis retour progressif à une alimentation normale. | Symptômes subjectifs physiques et mentaux recueillis par le Cornell Medical index<br><br>-paramètres biologiques :<br>Cellules NK<br>Taux d'acylcarnitine | L'intervention n'est pas détaillée de manière précise (par exemple, la durée de la réalimentation progressive n'est pas mentionnée)<br><br>Les auteurs ne présentent pas le Cornell Medical Index au-delà de 10 jours après le jeûne. Il aurait été souhaitable de disposer des résultats du CMI pendant le suivi, d'autant que des résultats biologiques sont présentés pendant le suivi (4 mois après) et qu'ils précisent qu'il n'y avait pas de rechute à 1 an (l'étayer par le CMI aurait été pertinent). |

(Masuda, Nakayama et al. 2001) rapportent le cas d'un patient de 25 ans présentant un syndrome de fatigue chronique faisant suite à une infection par le cytomégalovirus, et ayant comme antécédent familial un neveu décédé d'une infection par CMV à l'âge de 5 mois 3 ans auparavant. Il était choqué d'être infecté par le même virus et craignait une aggravation de ses symptômes.

Ce patient a été traité par thérapie cognitivo-comportementale. Un traitement chimique (sans précision) et une relaxation ont été proposés pour diminuer l'anxiété, la dépression et l'insomnie. Des massages et un traitement par hyperthermie ont été proposés pour soulager ses myalgies et arthralgies. Après une amélioration des symptômes, le patient a repris le travail mais a rapidement rechuté. Un jeûne de 10 jours a été proposé, visant notamment à diminuer son anxiété. Un repos complet était associé au jeûne, ainsi qu'une rupture de la communication avec le monde extérieur (pas de téléphone, pas de courriers, pas de télévision…). La reprise de l'alimentation a été effectuée de manière progressive. Pendant le jeûne, ses symptômes subjectifs physiques et mentaux (mesurés par le Cornell Medical index) se sont aggravés transitoirement. Dix jours après le jeûne, ses symptômes subjectifs physiques et mentaux ont diminué et sa fatigue également. L'activité des cellules NK a triplé après le jeûne thérapeutique, le patient en a été informé et cela lui a permis, d'après les auteurs, de restaurer sa confiance dans ses ressources physiques. Le taux d'acylcarnitine a également augmenté après le jeûne, sans que les auteurs n'y associent de signification physiologique.

Un an après il n'y avait pas de rechute.

Selon les auteurs, combiner thérapie cognitivo-comportementale et jeûne thérapeutique pourrait être un traitement prometteur dans le syndrome de fatigue chronique. Pour les auteurs, en surmontant l'épreuve du jeûne, les patients retrouvent confiance en eux, et sont satisfaits d'eux-mêmes.

Nous rappelons que bien évidemment, aucune conclusion ne peut être tirée de ce rapport de cas, et que des études contrôlées sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de la pratique du jeûne sur le syndrome de fatigue chronique.

**DERMATITE ATOPIQUE**

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Nakamura et al. 2003. An adult with atopic dermatitis and repeated short-term fasting.** ***J Physiol Anthropol Appl Human Sci*** | | | | | |
| Rapport de cas<br><br>1 patient<br><br>-Département de santé publique, Université de médecine de Hamamatsu, Japon<br><br>Consentement éclairé recueilli. Respect de la déclaration d'Helsinki | Suivi : 20 semaines<br><br>-Mesures de l'index SCORAD avant et après chaque jour de jeûne<br>- Mesures des paramètres biologiques avant et après la fin de l'essai. | Inclusion :<br>1 patiente<br>23 ans<br>Dermatite atopique depuis l'âge de 3 ans<br><br>Echec des corticoïdes topiques<br>Exacerbation des symptômes l'été | Jeûne partiel de 24 heures une fois par semaine pendant 20 semaines (de mai à septembre)<br><br>Le jeûne partiel consistait en la consommation de soupe (algues et champignons séchés, sauce soja, sucre non raffiné) 2 fois par jour, de thé (avec extrait de feuilles de kaki) et d'eau à volonté. L'apport calorique était de 200 kcal. | -symptômes cliniques de la dermatite atopique, évalués par l'index SCORAD (scoring atopic dermatitis index). Cet index évalue de manière combinée l'extension, l'intensité des lésions, et les symptômes subjectifs.<br><br>-paramètres biologiques : IgE, LDH-5, éosinophiles<br><br>-poids | |

(Nakamura, Shimoji et al. 2003) ont rapporté le cas d'une patiente de 23 ans, présentant une dermatite atopique depuis l'âge de 3 ans, avec aggravation des symptômes pendant l'été et échec des traitements par corticostéroïdes locaux. Ils ont proposé à cette patiente de pratiquer un jeûne partiel une fois par semaine, pendant 20 semaines (de mai à septembre). Le jeûne partiel consistait en la consommation de soupe 2 fois par jour, de thé et d'eau à volonté. L'apport calorique était de 200 kcal.

L'évaluation de la pathologie a été réalisée par la mesure de l'index SCORAD (index d'évaluation de la dermatite atopique) et de paramètres biologiques. L'index SCORAD est un outil de référence permettant d'évaluer le degré de gravité d'une dermatite atopique, qui prend en compte à la fois l'étendue de l'eczéma, son intensité ainsi que l'importance du prurit et des troubles du sommeil. Il permet de calculer un score (de 0 à 103) et de classer le degré de gravité de la dermatite atopique : légère (SCORAD<20), modérée (20<=SCORAD<40) et sévère (SCORAD >=40). Le SCORAD a été mesuré au début et à la fin de l'essai et avant et après chaque jour de jeûne.

Avant le début de l'étude, l'index SCORAD était de 48,3. A la fin de l'étude, il était de 33,8. Concernant les autres critères, le taux d'IgE est passé de 214 IU/mL avant l'essai à 1201 IU/mL après l'essai, les LDH-5 de 14,5 à 22,9 IU/L et le nombre d'éosinophiles de 280 à 729/µL. La

patiente a perdu 3 kg (de 48 à 45 kg, l'IMC a diminué de 20 à 18,7kg/$m^2$). Enfin, sur le plus court terme, les comparaisons de l'index SCORAD avant/après chaque séance de jeûne ont montré : une amélioration après 16 séances de jeûne, une stabilité après 2 séances et une aggravation après 2 séances.

En conclusion, les auteurs soulignent les bons résultats de la pratique d'un jeûne partiel intermittent chez cette patiente, comme en témoigne l'amélioration des symptômes cliniques tout au long de la période d'étude (alors même qu'habituellement la patiente présentait une exacerbation de ses symptômes pendant l'été). Bien évidemment, les auteurs rappellent qu'aucune conclusion ne peut être tirée de ce rapport de cas, et que des études contrôlées sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité du jeûne partiel intermittent sur la dermatite atopique.

#### TROUBLES DIGESTIFS FONCTIONNELS

Un essai concerne l'évaluation d'une période de jeûne dans le traitement des symptômes du syndrome de l'intestin irritable. Il s'agit d'une étude japonaise, publiée en 2006 dans le International journal of behavioral Medicine intitulée « Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome ».

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kanazawa and Fukudo 2006 *Rheumatology*** | | | | | |
| RCT<br><br>2 groupes en parallèle<br><br>- En ouvert<br><br>- Randomisation : Si une chambre individuelle était disponible après les 4 semaines de pré traitement de base, le patient était inclus dans le bras jeûne, sinon dans le bras contrôle<br><br>Mono centrique<br>- "hôpital universitaire de Tokoku"<br>Japon | Suivi : 12semaines<br>- 4 semaines de traitement de base<br>- 10 jours de jeûne<br>- 5 jours de réalimentation<br>- 6 semaines de suivi<br><br>Mesures :<br>A l'inclusion puis à 4, 10 et 12 semaines. | - syndrome de l'intestin irritable suivant les critères du ROME III et du Manning.<br><br>Exclusions :<br>Autres désordres organiques de l'intestin<br><br>Prétraités : 84<br><br>Patients randomisés :<br>58 patients<br>- 36 : jeûne<br>- 22 : contrôle | Pour tous : 4 semaines de pharmacothérapie (antidépresseurs ou maléate de trimebutine) et de psychothérapie brève<br><br>Pour les patients sans amélioration :<br>-Groupe jeûne :<br>10 jours de jeûne, suivis de 5 jours de réalimentation progressive de 225 à 2100 kcal /jour.<br>Pendant le jeûne la pharmacothérapie est interrompue<br>Puis 4 semaines de suivi<br><br>-Groupe contrôle : 6 semaines de suivi sans traitement. | Principaux<br>-Symptômes gastro-intestinaux (6)<br>-Symptômes psychologiques (3)<br><br>-Qualité de vie liée à la santé<br><br>- Quantité de médicaments pris | -méthode de randomisation non adéquate<br>-Evaluation multiple faite sans ajustement |

Le syndrome du côlon irritable est associé à un groupe de symptômes récidivants qui englobe la constipation, la diarrhée, des douleurs ou crampes abdominales, des ballonnements, du mucus dans les selles. Le nombre des symptômes est variable et il peut inclure des symptômes plus rares comme des douleurs pelviennes ou des brûlures d'estomac. Les traitements existants sont d'ordre pharmaco thérapeutiques ou psychothérapeutiques pour les sujets résistants au traitement pharmaceutique.

Kanazawa et Fukudo se sont proposé d'évaluer le jeûne comme traitement des symptômes du syndrome du côlon irritable chez des patients résistants aux traitements classiques(Kanazawa and Fukudo 2006). Pour cela ils ont inclus 84 patients. Les patients ont été soumis à 4 semaines de traitements pharmaceutiques et de thérapies brèves conformément aux standards de traitement du syndrome au Japon. Les patients qui présentaient encore un ou plusieurs symptômes de manière modérée ou sévère après les 4 semaines de traitement étaient enrôlés dans la suite de l'étude (n=58 patients). Leur allocation au bras jeûne ou au bras contrôle de l'étude dépendait de la disponibilité d'une chambre individuelle à la fin des 4 semaines de traitement préliminaire. Pendant la durée du jeûne, les patients devaient boire 1 à 2 litres d'eau par jour pour éviter une déshydratation et recevaient 500ml d'une solution de xylitol à 5% contenant des acides aminés (3%), de l'acide ascorbique (200mg), de la fursulthiamine (20 mg) et de la flavine adénine dinucléotide (20 mg) pour éviter des détériorations rénales ou hépatiques.

Les symptômes digestifs (douleurs abdominales, ballonnements, constipation, diarrhées, manque d'appétit, nausées) et les symptômes psychologiques (dépression, anxiété, troubles somatoformes) ont été évalués grâce à une échelle à 4 points (0 nul, 1 léger, 2 modéré, 3 sévère). Un indice de qualité de vie a également été mesuré (HRQOL). L'effet du traitement était calculé via les différences (item par item) entre le score juste avant le traitement et le score après le traitement (pris entre la 8$^{ème}$ et la 12$^{ème}$ semaine de l'étude). L'effet pour chaque symptôme a été côté sur une échelle à 5 points (≤-1 exacerbé, 0 sans changement, 1 légèrement efficace, 2 modérément efficace, 3 particulièrement efficace). La consommation de trimébutine, d'antidépresseurs et de benzodiazépines a été mesurée. La prise de médicament est évaluée en mg d'équivalent d'imipramine pour les antidépresseurs, de diazépam pour les benzodiazépines.

Les résultats sont donnés en médiane et étendue ou en moyenne avec erreur standard ou en nombre de patient et fréquence. Les auteurs ont observé une diminution statistiquement significative de la sévérité de 7 symptômes chez les patients du groupe jeûne : douleurs abdominales score de 2(0-3) à 0(0-3) p<0,001, ballonnements de 2(0-3) à 1(0-3) p<0,001, diarrhées de 2(0-3) à 0(0-3) p<0,01, manque d'appétit de 0(0-2) à 0(0-1) p<0,02, nausées de 0(0-3) à 0(0-2)

p<0,01, anxiété de 1(0-3) à 0(0-3) p<0,001 et interférences avec la vie courante de 2(0-3) à 0(0-3) p<0,001, alors que le groupe contrôle ne présentait d'amélioration que pour 3 symptômes (douleurs abdominales, ballonnements et interférences avec la vie courante) . Au total, le jeûne améliore significativement mieux la douleur abdominale (p<0,01), les diarrhées (p<0,01), les nausées (p<0,05), l'anxiété (p<0,05) et l'interférence dans la vie quotidienne (p<0,001) que la thérapie contrôle. Par ailleurs, les patients du groupe jeûne ont significativement diminué leur consommation de médicaments (de 7,8±2,9mg à 1,1±0,9 pour les antidépresseurs, de 5,4±1,7mg à 1,7±0,5 pour les anxiolytiques et de 158±35 mg à 61±21 pour la trimébutine ; p<=0,02) contrairement aux patients du groupe contrôle (diminution de 10,0±3,9mg à 10,0±3,7 pour les antidépresseurs, de 4,2±0,7mg à 5,1±0,8 pour les anxiolytiques et de 205±54 à 232±52 pour la trimébutine). Les auteurs ne rapportent pas de comparaison inter-groupe pour la consommation médicamenteuse.

Les auteurs proposent d'expliquer les résultats observés par les mécanismes suivants : le jeûne, par la mise au repos du tube digestif pourrait permettre une sorte de désensibilisation à certains aliments mal tolérés par les patients ainsi que la diminution du réflexe gastro colique. De plus ils font l'hypothèse que le jeûne induit des modifications neuroendocriniennes qui permettent de diminuer l'anxiété et par là de diminuer les symptômes digestifs. Enfin ils estiment que l'isolement social auquel est soumis le patient pendant la période de jeûne peut également constituer une aide pour développer des réponses à des problèmes psychologiques ou comportementaux en lien avec les symptômes digestifs.

Les auteurs rappellent que les patients du groupe jeûne recevaient une supplémentation en thiamine et en acide ascorbique, et que cette supplémentation pourrait également expliquer les effets observés. Enfin, cette étude présente d'autres limites et biais potentiels : le traitement initial (durant les 4 premières semaines) n'était pas contrôlé mais dépendant du médecin présent, il n'y a pas eu de randomisation adéquate et l'aveugle n'étant pas possible, des biais de sélection et d'évaluation sont possibles…Enfin, le suivi n'a pas été prolongé au-delà de 6 semaines après le jeûne et les résultats sur le plus long terme ne sont donc pas connus.

Les auteurs concluent cependant que l'observation d'une amélioration des symptômes suite à un jeûne chez des patients présentant un syndrome de l'intestin irritable et résistants au traitement standard justifie d'explorer par de nouvelles études l'indication du jeûne dans ce contexte.

**HYPERTENSION ARTERIELLE**

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Goldhamer et al. 2001 *Journal of manipulative and physiological therapeutics*** | | | | | |
| Etude observationnelle non contrôlée Prospective Sur une période de 12 ans (1985 à 1997)<br><br>174 patients<br><br>- En ouvert<br><br>-Center for conservative therapy, Penngrove, Calif, Etats-Unis<br><br>- Etude financée par l'IAHP et la National Health Association<br>-Agrément du comité Human Subjects Committee de l'IAHP | Suivi : durée variable selon les sujets (durée du traitement + suivi de 27 semaines post traitement pour 42 sujets)<br><br>Mesures :<br>- 4 temps d'intérêt principaux : à l'inclusion, au début du jeûne, à la fin du jeûne, à la fin de la reprise progressive de l'alimentation<br><br>-TA et FC : mesure quotidienne entre 7h30 et 9h.<br>-Poids<br>- analyses urinaires 2 fois par semaine<br>-NFS, ionogramme, bilan hépatique, protéinémie, acide urique, glycémie, bilan lipidique, VS (1 fois par semaine)<br>-ECG si arythmie cardiaque<br>-autres examens si nécessaire en fonction de l'état clinique | Inclusion :<br>-sujets volontaires auto-référés, admis pour une hypertension artérielle (>140/90)<br><br>Exclusions :<br>Non spécifié<br><br>Analyse :<br>174 sujets (comparaison de moyennes, test t)<br><br>Suivi de 27 semaines post traitement pour 42 sujets | Groupe jeûne :<br>Jeûne humide s'étalant sur une période de 4 à 28 jours. Avant le début du jeûne, les sujets devaient manger uniquement des fruits (crus) et des légumes (crus ou à la vapeur) pendant au moins 2 jours.<br>Pendant le jeûne : limitation concomitante de l'activité physique. Diminution progressive des antihypertenseurs.<br>Suivi médical 2 fois par jour.<br>Protocole de jeûne en accord avec les recommandations de l'IAHP (International Association of Hygienic Physicians).<br><br>Patients prévenus et conseillés par rapport au risque d'hypotension orthostatique.<br><br>Le jeûne était suivi d'une période de réalimentation progressive :<br>-1 à 4 jours de jus de fruits et légumes (environ 1 jour par semaine de jeûne)<br>- puis 1 à 4 jours de fruits et légumes crus<br>- puis régime à base de fruits, légumes, céréales complètes, graines et noix<br><br>La reprise progressive d'une activité physique démarrait après la phase de régime à base de jus de fruits. | Principal :<br>Tension artérielle.<br>Mesure par un tensiomètre manuel (Baumanometer Mercury Syphgmomanometer). Patients en position couchée, prise de tension le matin entre 7h30 et 9h.<br><br>Secondaires :<br>Poids et IMC | |

Goldhamer et son équipe rapportent une étude observationnelle sur 174 sujets hypertendus (Goldhamer, Lisle et al. 2001). Le jeûne était précédé d'une période de régime à base de fruits crus et légumes (crus ou vapeur) d'une durée moyenne de 2,8 jours. Ensuite, les sujets jeûnaient. Seuls les apports hydriques étaient autorisés (période moyenne de jeûne de 10,6 jours). L'exercice physique était limité pendant toute cette période. S'en suivait une phase de réalimentation progressive (décrite dans le tableau ci-dessus) d'une durée moyenne de 6,8 jours.

Seuls 6,3% des sujets étaient sous médicaments anti hypertenseurs à l'inclusion, et ceux-ci ont été arrêtés progressivement pour l'ensemble des sujets.

La prise de la tension artérielle s'effectuait de manière manuelle, le matin entre 7h30 et 9h. La tension artérielle a diminué au cours des 3 phases, avec une diminution plus marquée pendant la phase de jeûne complet : régime pré jeûne (de 159,1/89,2 à 148,5/85,9), jeûne complet (de 148,5/85,9 à 127,4/77,7) et reprise de l'alimentation (de 127,4/77,7 à 121,9/75,9). En moyenne, la TA a chuté de 37,1/13,3 mm Hg entre l'inclusion et la reprise de l'alimentation (de 159,1/89,2 à 121,9/75,9 mm Hg). 89% des sujets sont parvenus à un retour à la normale des chiffres tensionnels. Les diminutions des chiffres tensionnels sont présentées en fonction du stade de l'hypertension (légère, modérée ou sévère) dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 2:Evolution des chiffres tensionnels en fonction du stade initial de l'hypertension(Goldhamer, Lisle et al. 2001)*

**Table 3.** *Effects of water-only fasting and supervised refeeding on subjects by stage of hypertension at start of treatment*

| Hypertension category* | N | Baseline SBP/DBP (mm Hg) | Start of fasting SBP/DBP (mm Hg) | End of fasting SBP/DBP (mm Hg) | End of refeeding SBP/DBP (mm Hg) | Total change SBP/DBP (mm Hg) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Stage 1 | 92 | 145.5/85.7 | 139.0/82.2 | 121.9/75.7 | 116.1/74.3 | –29.4/–11.4 |
| Stage 2 | 57 | 165.8/91.7 | 154.1/88.9 | 130.9/79.1 | 125.9/76.9 | –39.9/–14.7 |
| Stage 3 | 25 | 193.8/96.4 | 170.9/92.4 | 140.0/81.9 | 134.2/79.4 | –59.6/–16.9 |
| Total | 174 | 159.1/89.2 | 148.5/85.9 | 127.5/77.7 | 121.9/75.9 | –37.1/–13.3 |

*SBP*, Systolic blood pressure; *DBP*, diastolic blood pressure.
*Stages as defined by JNC VI. Stage 1 is defined by systolic blood pressure of 140 to 159 mm Hg, diastolic blood pressure of 90 to 99 mm Hg, or both. Stage 2 is defined by systolic blood pressure of 160 to 179 mm Hg, diastolic blood pressure of 100 to 109 mm Hg, or both. Stage 3 is defined by systolic blood pressure >180 mm Hg, diastolic blood pressure >110 mm Hg, or both. When the systolic and diastolic BP fall into different categories, the higher category defines BP status.

A l'entrée, l'IMC moyen des sujets était de 28,9 (±5,9) et a diminué à 26,5 (±5,8) à la fin de la période de jeûne (perte de poids moyenne de 5,9 kg). La perte de poids sur l'ensemble de la période (du régime pré jeûne à la reprise de l'alimentation) était de 6,9 kg en moyenne (de 78,4 ± 17,2kg à 71,7 ± 16,6 kg).

Concernant les effets secondaires, seules des nausées légères et de l'hypotension orthostatique ont été rapportées pendant la phase de jeûne complet. La sensation de faim n'a plus été rapportée après le 3ème jour de jeûne.

Dans leur conclusion, les auteurs signalent qu'ils ont réalisé un suivi à plus long terme partiel, en collectant des données de suivi à 27 semaines post traitement pour 42 sujets (soit 24% de l'échantillon). La pression artérielle moyenne de ces sujets était alors de 123/77 mm Hg. Les auteurs ne présentent pas les résultats de manière détaillée, ni les caractéristiques initiales des patients suivis. Pour eux, cette observation est encourageante car elle suggère que les effets à court terme observés lors du jeûne peuvent se maintenir à plus long terme, à condition que les

modifications du régime alimentaire initiées lors de la reprise de l'alimentation soient suivies dans le temps.

Il s'agit d'une étude observationnelle, sans groupe contrôle. Il n'y a pas eu de suivi à moyen-long terme de l'ensemble des patients et les résultats du suivi à 27 semaines des 42 sujets sont à interpréter avec précaution (biais de suivi possible, avec possible surestimation de l'effet). Les diminutions des chiffres tensionnels observées entre l'inclusion et la reprise de l'alimentation sont néanmoins très importantes (-37,1/13,3 mm Hg en moyenne). A titre de comparaison, d'après l'étude de Turnbull sur les effets de différents traitements anti hypertenseurs sur la survenue d'évènement cardiovasculaires majeurs (Turnbull 2003), plus la diminution des chiffres tensionnels est importante, plus la diminution de certains risques cardiovasculaires (infarctus, maladie coronarienne, décès) est importante, et cette diminution du risque s'observe dès une diminution de 2mm Hg de la pression artérielle systolique (ici la diminution moyenne de la PAs est de 37 mm Hg).

En conclusion, les résultats observés dans cette étude nécessitent d'être confirmés par la réalisation d'études contrôlées, et l'impact à long terme nécessite bien évidemment d'être évalué.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Goldhamer et al. 2002 *The journal of alternative and complementary medicine*** | | | | | |
| Etude observationnelle non contrôlée<br>Prospective<br>Sur une période de 3 ans (1997 à 1999)<br><br>68 patients<br><br>- En ouvert<br><br>-Center for conservative therapy, Penngrove, Calif, Etats-Unis<br><br>- Etude financée par la National Health Association<br>-Agrément du comité Human Subjects Committee de l'IAHP | Suivi : pas de suivi au-delà du traitement<br><br>Mesures :<br>- 3 temps d'intérêt principaux : au début du jeûne, à la fin du jeûne, à la fin de la reprise progressive de l'alimentation<br><br>-TA et FC : mesure quotidienne entre 7h30 et 9h.<br>-Poids<br>- analyses urinaires 2 fois par semaine<br>-NFS, ionogramme, bilan hépatique, protéinémie, acide urique, glycémie, bilan lipidique, VS.(1 fois par semaine)<br>-autres examens si nécessaire en fonction de l'état clinique | Inclusion :<br>-sujets volontaires auto-référés, présentant une tension artérielle systolique à l'admission (prise le 1er matin suivant l'arrivée) comprise entre 120 et 140 mm Hg, et une pression artérielle systolique <91 mm Hg. L'admission pouvait avoir lieu pour divers problèmes de santé (non précisés).<br><br>Exclusions :<br>Non spécifié<br><br>Analyse :<br>68 sujets (comparaison de moyennes, test t) | Groupe jeûne :<br>Jeûne humide s'étalant sur une période de 4 à 40 jours. Avant le début du jeûne, les sujets devaient manger uniquement des fruits (crus) et des légumes (crus ou à la vapeur) pendant au moins 2 jours.<br>Pendant le jeûne : limitation concomitante de l'activité physique.<br>Suivi médical 2 fois par jour.<br>Protocole de jeûne en accord avec les recommandations de l'IAHP.<br>Patients prévenus et conseillés par rapport au risque d'hypotension orthostatique.<br><br>Le jeûne était suivi d'une période de réalimentation progressive :<br>-1 à 4 jours de jus de fruits et légumes (environ 1 jour par semaine de jeûne)<br>- puis 1 à 4 jours de fruits et légumes crus<br>- puis régime à base de fruits, légumes, céréales complètes, graines et noix<br><br>La reprise progressive d'une activité physique démarrait après la phase de régime à base de jus de fruits. | Principal :<br>Tension artérielle. Mesure par un tensiomètre manuel (Baumanometer Mercury Syphgmomanometer) effectuée par des docteurs selon les recommandations standards (Baum, 1987). Patients en position couchée, prise de tension le matin entre 7h30 et 9h.<br><br>Secondaires :<br>Poids et IMC | étude observationnelle, sans groupe contrôle<br><br>absence de suivi à moyen-long terme |

Goldhamer et son équipe rapportent une étude observationnelle sur 68 sujets présentant une tension artérielle avec des chiffres compris entre 120 et 140 mm Hg pour la pression artérielle systolique, et inférieurs à 91 mm Hg pour la pression artérielle diastolique (anciennement appelée TA limite, ou borderline) (Goldhamer, Lisle et al. 2002). Les sujets étaient inclus quel que soit le problème de santé à l'origine de leur admission. Le jeûne était précédé d'une période de régime à base de fruits crus et légumes (crus ou vapeur). Ensuite, les sujets jeûnaient (jeûne complet). Seuls les apports hydriques étaient autorisés (période moyenne de jeûne de 13,6 jours). L'exercice

physique était limité pendant toute cette période. S'en suivait une phase de réalimentation progressive (décrite dans le tableau ci-dessus) d'une durée moyenne de 6 jours.

La prise de la tension artérielle s'effectuait de manière manuelle, le matin entre 7h30 et 9h. La tension artérielle a diminué progressivement : de 129/78 (±6,4/8,0) au début du jeûne à 112,2/71,5 (± 10/7,3) à la fin du jeûne puis 108,9/71 (±10,2/7,7) à la fin de la reprise de l'alimentation. La diminution de la pression artérielle systolique (PAs) augmentait avec le niveau de PAs initiale, de même pour la diminution de la pression artérielle diastolique (PAd), associée au niveau de PAd initiale. La diminution de la pression artérielle n'était par contre pas associée ni au nombre de jours de jeûne, ni à la perte de poids.

A la sortie du centre (c'est à dire à la fin de la période de réalimentation progressive), 82% des patients présentaient une tension artérielle inférieure à 120/80 mm Hg.

La perte de poids sur l'ensemble de la période (du régime pré jeûne à la reprise de l'alimentation) était de 7,1 kg en moyenne (de 77,1±18,1 à 70,0 ± 16,1 kg) et l'IMC a diminué de 27,7 (±5,4) à 25,2 (±4,9).

Les auteurs ne mentionnent pas la survenue ou non d'effets secondaires. Par contre, les auteurs rappellent que les sujets ont jeûné sous supervision médicale, et que cet environnement médicalisé leur apparaît nécessaire.

Dans leur discussion, les auteurs estiment que le jeûne présente comme avantage de permettre une normalisation rapide des chiffres tensionnels. Ils pensent que les diminutions observées des chiffres tensionnels peuvent se maintenir à plus long terme, à condition qu'un régime adapté (riche en fruits et légumes, pauvre en graisses et en sodium) s'en suive. Ils pensent également que le jeûne offre une bonne opportunité de modification des comportements alimentaires, la déprivation subie pendant le jeûne rendant le sujet plus sensible aux stimuli gustatifs par la suite. Il serait plus facile pour eux d'apprécier à la sortie du jeûne des mets pauvre en sodium et en graisses. Cependant, cette étude ne permet pas de confirmer ces hypothèses.

En effet, il n'y a pas eu de suivi à moyen-long terme des patients, ce qui est regrettable d'autant que la nécessité de faire des études avec un suivi faisait partie des conclusions que cette même équipe avait tiré d'une précédente recherche.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Huber et al. 2005 Effects of subtotal fasting on plasmatic coagulation, fibrinolytic status and platelet activation: a controlled pilot study in healthy subjects.** ***Nutrition, metabolism and cardiovascular diseases.*** | | | | | |
| Etude pilote contrôlée randomisée<br><br>20 patients<br><br>- En ouvert<br><br>-Estimation du nombre de sujets nécessaires (risque α 5% et puissance 80%): pour montrer une diminution de 20% de la P-sélectine dans le groupe jeûne avec un ET de 15% et une corrélation entre les mesures répétées de 0,9 dans les 2 groupes: 14 sujets<br><br>-Département de médecine, Hôpital Universitaire de fribourg, Allemagne<br><br>- Etude financée par la Fondation Karl et Veronica Carsten<br>-Agrément du comité d'éthique local | Suivi : jusqu'à 3 jours après la fin du jeûne<br><br>Mesures :<br>-état initial (le matin à jeun)<br>-après 1,5 ; 2,5 ; 3,5 ; 7,5 jours de jeûne<br>-3 jours après la fin du jeûne<br>Les prises de sang étaient effectuées le matin entre 8h et 8h30, après 10 minutes de repos. | Inclusion :<br>-sujets sains volontaires, tous employés de l'hôpital universitaire de Fribourg<br><br>Exclusions : IMC>30 ou <19 ; infection aigue ou chronique, anémie, thrombopénie<140000/µl ; hypo ou hyperthyroïdie symptomatique ; traitement chronique (excepté contraceptif, iode ou hormones thyroïdiennes)<br><br>Randomisation :<br>20 sujets<br>-groupe jeûne : 12 (9 femmes, 3 hommes)<br>Age moyen : 42,3 ± 10,8 ans<br>IMC : 23,7 ± 2<br>-groupe contrôle : 8 (5 femmes, 3 hommes)<br>Age moyen : 34,8 ± 12,3 ans<br>IMC : 22,9± 2,6<br><br>Analyse : en intention de traiter<br>Imputation des données manquantes : imputation multiple (algorithme de Rubin ; avec 5 imputations ; obtention de 5 jeux de données complets ; comparaison avec test Wald non paramétriques dans chaque jeu de données ; puis résultats poolés) | Groupe jeûne :<br>Jeûne partiel type Buchinger s'étalant sur une période de 7,5 jours. Jus de fruits ou de légumes autorisés pour un apport calorique maximum de 300kcal/jour.<br>Maintien d'une activité normale, mais activité physique extrême déconseillée.<br><br>-groupe contrôle : régime normal diversifié (>1200kcal/jour)<br><br>-Suivi de l'apport calorique quotidien dans les 2 groupes à l'aide d'un recueil standardisé | Poids<br><br>Risque cardio vasculaire, évalué par des marqueurs biologiques<br>-marqueurs de la coagulation : taux de prothrombine (TP), temps de céphaline activée (TCA), fibrinogène, antithrombine III, facteur de von Willebrand, protéine C et S<br>-marqueurs de la fibrinolyse : plasminogène, alpha2 antiplasmine<br>-marqueurs de l'activation plaquettaire : P-sélectine, GP IIb/IIIa, activation de GP IIbIIIa (cytométrie en flux)<br><br>L'analyse a porté sur la comparaison de la variation relative des différents paramètres. | Méthode de randomisation non précisée |

Huber et son équipe se sont intéressés aux effets du jeûne sur l'hémostase chez des sujets sains (Huber, Nauck et al. 2005). Leur objectif était d'évaluer si la pratique d'un jeûne partiel d'une semaine était associée ou non à des modifications biologiques des paramètres de l'hémostase connues pour être associées à une augmentation du risque cardio-vasculaire chez des sujets sains.

20 sujets sains ont été inclus dans l'étude : 12 ont suivi une jeûne partiel (type Buchinger) d'une semaine, avec limitation des apports caloriques à 300kcal/jour au maximum, et 8 sujets ont servi de groupe contrôle, sans aucune restriction calorique. En moyenne, les sujets du groupe jeûne ont eu un apport calorique moyen de 200 ± 70 kcal/jour, versus 1950 ± 450 kcal/jour pour les sujets contrôle. La perte de poids a été de 3,3 ± 1,3 kg dans le groupe jeûne versus 0,1± 0,6 kg dans le groupe contrôle. Tous les sujets ont complété l'étude, sans complication rapportée.

Par rapport au groupe contrôle, la CRP et le fibrinogène soluble avaient diminué à la fin du jeûne (pour la CRP, différence moyenne de -58% entre les variations relatives des CRP des 2 groupes ; p<0,05) ou 3 jours après la fin du jeûne (pour le fibrinogène soluble : différence moyenne de -12% entre les variations relatives du fibrinogène soluble des 2 groupes ; p<0,01).
Par rapport au groupe contrôle, le TP avait significativement diminué dès la 36$^{ème}$ heure de jeûne (différence moyenne de -2% entre les variations relatives du groupe jeûne et du groupe contrôle à 36h, de -5% à 60h, -4% à 84 h ; p<0,05 et de -7% à 180h ; p<0,001) et le TCA avait augmenté à la fin de la semaine de jeûne (différence moyenne de +5% entre les variations relatives du groupe jeûne et du groupe contrôle à 180 h ; p<0,001), indiquant un effet anticoagulant léger. De plus, par rapport au groupe contrôle, le plasminogène a diminué (différence moyenne significative entre les variations relatives du groupe jeûne et du groupe contrôle de -5% à 36h, et de -6% à 84 h ; p<0,05 ; non significatif aux autres temps), le complexe plasmine-antiplasmine a augmenté (différence moyenne significative entre les variations relatives du groupe jeûne et du groupe contrôle de +68% à 36h ; p<0,05, de +117% à 60h, +144% à 84 h, +128% à 180h et de +97% 3 jours après la fin du jeûne ; p<0,001), indiquant une légère activation de la fibrinolyse. Il n'y avait pas de différence significative concernant le facteur de Willebrand, ni les protéines C et S.
Par ailleurs, la numération plaquettaire est restée constante au cours du temps dans les 2 groupes. Par contre, dans le groupe jeûne, la sensibilité des plaquettes aux stimulateurs (tel que l'ADP) a diminué (diminution significative de l'expression de la P sélectine en présence d'ADP dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle, -16% à 84h ; diminution significative de l'activation de GPIIbIIIa en présence d'ADP dans le groupe jeûne). Enfin la P-sélectine soluble, décrite comme un marqueur du risque cardio-vasculaire, a diminué de manière significative dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle (différence moyenne entre les variations relatives du groupe jeûne et du groupe contrôle de -19% à 84 h et de -20% à 180h).
Selon les auteurs, les résultats observés suggèrent qu'un jeûne partiel d'une semaine sans limitation concomitante de l'activité physique est associé à de légers effets anticoagulant, fibrinolytique et anti-inflammatoire. Chacun de ces effets étant associé à une diminution du risque

cardiovasculaire, les auteurs suggèrent que le jeune partiel de type Buchinger est associé à une diminution du risque cardio-vasculaire. Les auteurs mettent en garde contre un possible effet rebond à la fin du jeûne lors de la reprise brutale d'une alimentation normale, comme en témoigne l'augmentation de la sensibilité des plaquettes aux stimulateurs 3 jours après la fin du jeûne dans le groupe des jeûneurs par rapport au groupe contrôle. Ils soulignent qu'en général, une reprise progressive de l'alimentation est conseillée.

En résumé, les principaux résultats observés sont les suivants :

- possible réduction du risque cardio-vasculaire lors d'un jeune partiel de type Buchinger chez des sujets sains, médié par des effets anticoagulants, anti inflammatoires, anti plaquettaires et fibrinolytiques,
- ainsi que possible effet rebond lors de la reprise brutale de l'alimentation.

Cette étude présente certaines limites : la question des tests multiples n'a pas été adressée (pas de correction de Bonferroni), la méthode de randomisation n'a pas été précisée et des biais sont donc possibles. De plus, les résultats ont été observés chez des sujets sains et sont à confirmer dans une population de patients présentant des pathologies cardio-vasculaires.

## OBESITE

Notre revue de la littérature ne nous a pas permis de trouver de travaux réalisés sur le jeûne thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité après 1990. Avant 1990, un certain nombre d'articles se sont intéressés au sujet. Nous présentons ci-dessous un des articles princeps sur le sujet, qui présente l'intérêt d'avoir inclus un suivi des patients sur le long terme. Pour une synthèse plus générale sur les études publiées sur le sujet, nous invitons le lecteur à se référer à la thèse de médecine de J. Lemar « L'appellation « jeûne thérapeutique » est-elle fondée ou usurpée ? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme» (cf. chapitre 4 « Du jeûne total dans le traitement de l'obésité », p 47). De manière générale, pour plus d'informations sur les risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement, nous invitons le lecteur à se référer au rapport de l'ANSES (ANSES 2010). Pour plus d'informations sur les recommandations de bonne pratique concernant la prise en charge médicale de l'obésité de l'adulte, nous invitons le lecteur à se référer au guide de la HAS Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours (HAS 2011). Pour une synthèse sur les données des essais contrôlés randomisés récents évaluant les interventions nutritionnelles (différents types de

régime, mais il ne s'agit pas de jeûne) dans la prise en charge de l'obésité, nous invitons le lecteur à consulter l'argumentaire de la HAS (p52-64)(HAS 2011).

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Johnson et al. 1977 Therapeutic fasting in morbid obesity. *Archives of internal medicine*** | | | | | |
| Etude observationnelle non contrôlée Prospective Sur une période de plusieurs années (période non précisé)<br><br>207 patients<br><br>-Département de médecine, Wadsworth Veterans administration hospital center, Los Angeles<br><br>- Etude financée par la Veterans Administration Medical Research | Suivi : durée moyenne de suivi de 7,3 ans pour 121 sujets<br><br>Modalités de suivi non précisées | Inclusion :<br>-sujets obèses, hospitalisés pour amaigrissement par la pratique d'un jeûne thérapeutique<br><br>Exclusions :<br>Non spécifié<br><br>Analyse :<br>207 sujets : 192 hommes et 15 femmes<br>Age moyen : 42,2 ans<br>Poids moyen : 143 kg<br>3 sous groupes :<br>-jeûne<30jours (poids initial moyen : 138,6 kg)<br>-jeûne entre 30 et 60 jours (poids initial moyen : 140 kg)<br>-jeûne>60 jours (poids initial moyen : 151 kg)<br><br>Suivi : 121 sujets<br>Durée moyenne de suivie : 7,3 ans | Groupe jeûne :<br>Intervention non détaillée. Il s'agit a priori d'un jeûne total, réalisé en hospitalisation sous supervision médicale, et éventuellement suivi d'une période de régime (restriction alimentaire), selon le choix du patient, réalisée en ambulatoire. | Principal :<br>Poids | |

L'étude de Johnson s'est intéressée au jeûne dans le traitement de l'obésité morbide et a cherché à évaluer son effet à long terme. Le jeûne avait lieu pendant une hospitalisation, et les patients étaient ensuite encouragés à poursuivre un régime, sans être supervisé de manière régulière. Les auteurs ne détaillent pas les circonstances du jeûne (préparation éventuelle, type de jeûne, type de surveillance, type de régime suivant le jeûne).

La moitié des patients (n=101) a jeûné pendant près de 2 mois. Environ un quart (n=57) a jeûné plus de 2 mois et un quart (n=49) moins de 1 mois. Dans le groupe des patients ayant jeûné moins de 1 mois, le pourcentage de sujets ayant présenté une obésité de survenue infantile (avant 5 ans) était supérieur (chiffres non donnés). Dans ce groupe, 17 patients n'ont pas véritablement entrepris de jeûne (pour différentes raisons, non détaillées).

Parmi les patients ayant jeûné moins d'un mois (n=49), 22,4% ont atteint un poids ne dépassant pas de 30% leur poids idéal, avec une perte de poids moyenne de 14,1 kg. Ce pourcentage de patients atteignant leur poids idéal ± 30% augmentait à 36,6% parmi les sujets ayant jeûné entre 1 et de 2 mois (avec une perte de poids moyenne de 28,6 kg) et à 54,4% parmi les sujets ayant jeûné plus de 2 mois (avec une perte de poids moyenne de 41,4 kg). Par contre, les auteurs ne définissent pas ce qu'ils entendent par poids idéal.

Suite à la période de jeûne, une période de régime a été suivie (pas de précisions concernant le type de régime, ni sa durée). A l'issue de cette période de restriction alimentaire, les auteurs rapportent que les patients ayant préalablement jeûné moins de 30 jours avaient perdu 4,8 kg supplémentaires, alors que les patients ayant jeûné plus de 60 jours avaient perdu 10 kg supplémentaires. Cependant, ces chiffres ne sont pas cohérents avec le tableau présenté dans l'article, qui rapporte que les patients ayant préalablement jeûné moins de 30 jours avaient perdu au total 18,6 kg en moyenne (soit 4,5 kg supplémentaires). Les patients ayant jeûné entre 30 et 60 jours avaient perdu 34,9 kg en moyenne (soit 6,3 kg supplémentaires), et les patients ayant jeûné plus de 60 jours 46 kg en moyenne (soit 4,6 kg supplémentaires).

121 patients ont été suivis pendant une durée moyenne de 7,3 ans. Le pourcentage de patients maintenant un poids réduit a diminué au cours du temps. 3 ans après le jeûne, 50% des patients pesaient à nouveau le poids présenté à l'admission. 9 ans après le jeûne, <10% des patients pesaient moins que leur poids de départ. La reprise de poids s'est effectuée au même rythme chez les patients, indépendamment du moment de la survenue de l'obésité (dans l'enfance ou à l'âge adulte), du poids initial, de l'importance de la perte de poids, de la durée du jeûne. Une reprise de poids dépassant le poids initial a été plus fréquemment observée chez les patients dont l'obésité était apparue dans l'enfance que chez les patients devenus obèses à l'âge adulte (42% vs 25,6%). Suite à la reprise de poids, 25 patients ont été réadmis pour un second jeûne, les auteurs ne présentent pas les résultats mais rapportent que l'adhérence a été moins bonne, la perte de poids moins importante et les effets observés non durables.

Dans leur discussion, les auteurs rappellent d'abord la bonne tolérance du jeûne par les patients (75% des sujets ayants jeûné près de 2 mois ou davantage). Ils discutent ensuite le fait qu'une moins bonne compliance au jeûne parmi les patients présentant une obésité depuis l'enfance pourrait être associée à des habitudes alimentaires plus difficiles à modifier car plus ancrées. Ils s'étonnent que la perte de poids, malgré les bénéfices médicaux et sociaux engendrés n'ait pas été maintenue par les sujets, qui n'ont pas réussi à modifier leurs habitudes alimentaires sur le long

terme. Ils s'interrogent sur l'intérêt et les résultats à long terme que pourraient produire la pratique de jeûnes partiels en association à des mesures visant à modifier les comportements alimentaires.

En conclusion, il s'agit d'une étude observationnelle, non contrôlée, non randomisée. Cette étude montre un effet à court terme du jeûne dans l'obésité, effet qui ne se maintient pas dans le temps. Le protocole et les méthodes sont insuffisamment détaillés, et les résultats commentés dans le texte ne correspondent pas à ceux présentés dans les tableaux, ce qui incite à la prudence concernant l'analyse de ces données.

### EFFETS SECONDAIRES DE LA CHIMIOTHERAPIE

Suite aux études réalisées à partir de modèles animaux ou de cultures cellulaires suggérant que le jeûne puisse réduire les effets secondaires de la chimiothérapie en protégeant sélectivement les cellules saines (Raffaghello, Lee et al. 2008), des études de recherche clinique chez l'homme se sont mises en place dans plusieurs centres de cancérologie aux Etats-Unis (Norris Comprehensive Cancer center, clinique Mayo). Sans attendre les résultats de ces essais chez l'homme, certains patients ont entrepris une démarche volontaire de jeûne pré/post cure de chimiothérapie.

L'article ci-dessous rapporte 10 cas de patients ayant jeûné avant/après une cure de chimiothérapie.

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Safdie et al. 2009 *Aging*** | | | | | |
| Report d'une série de cas<br><br>Multi-centrique<br><br>Avril 2008-Aout 2009<br><br>Etude réalisée selon les principes de l'Internal review Board de l'Université de Californie du Sud.<br><br>Etude financée en partie par la Fondation Bakewell | Suivi sur 1 ou plusieurs cycles de chimio-thérapie selon les patients | Sujets atteints de cancers, ayant volontairement jeûné avant et/ou après une cure de chimiothérapie.<br><br>Pas de restriction à un type de cancer.<br><br>➔ 10 patients :<br>7 femmes et 3 hommes<br>Age médian de 61 ans (44 à 78 ans)<br>Cancer du sein (n=4)<br>Cancer de la prostate (n=2)<br>Cancer de l'ovaire (n=1)<br>Cancer de l'utérus (n=1)<br>Cancer du poumon (n=1)<br>Adenocarcinome de l'œsophage (n=1)<br>Stade du cancer : de IA à IVB | Jeûne pré chimio-thérapie (de 48 à 140 heures) et/ou post chimio-thérapie (de 5 à 56 heures) | Critères subjectifs :<br>Auto évaluation des effets secondaires →<br>création d'un questionnaire avec gradation de la sévérité des symptômes de 0 à 4 :<br>-symptômes généraux : Fatigue, faiblesse, perte de cheveux, température, céphalées<br>-symptômes digestifs : appétit, nausée, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, douleur buccale, sécheresse buccale,<br>-symptômes neurologiques : troubles de la mémoire à court terme, engourdissement, picotements, neuropathie motrice.<br>La liste des effets secondaires a été établie à partir de la "Common Terminology Criteria for Adverse Events of the National Cancer Institute (3.0)".<br>Le questionnaire était envoyé par courrier, email ou fax et les patients devaient le compléter 7 jours après chaque cycle de traitement.<br><br>Critères objectifs :<br>-examens d'analyse médicale : NFS, PSA<br>-poids<br>-imagerie<br>L'extraction des données à partir des dossiers médicaux des patients a été réalisée de manière rétrospective | Plaintes rapportées lors du jeûne :<br>Etourdissements, faim, céphalées |

Safdie (Safdie, Brandhorst et al.) et ses collègues rapportent dans leur article 10 cas de patients atteints de cancer et ayant volontairement jeûné avant et après une cure de chimiothérapie.

10 patients, 3 hommes et 7 femmes ont volontairement jeûné de 48 à 140 heures avant et jusqu'à 5 à 56 heures après une cure de chimiothérapie. Les patients avaient de 44 à 78 ans, présentaient différents types de cancer (sein, n=4 ; prostate, n=2 ; ovaire, utérus, poumon, œsophage).
Sur les 10 patients, 6 ont jeûné seulement pour une partie de leurs cures. Pour ces 6 patients, les auteurs ont comparé la survenue des effets indésirables rapportés par les sujets lors des 2 cycles avec jeûne et sans jeûne les plus rapprochés, et pour lesquels les patients avaient reçu les mêmes molécules et les mêmes dosages. Les effets secondaires rapportés par les patients étaient moins nombreux et moins sévères en cas de jeûne : pas de vomissements ni de diarrhée rapportés, niveau de fatigue et de faiblesse significativement plus faible. Aucun effet secondaire ne voyait sa sévérité augmentée pendant les périodes de jeûne.
De manière générale, pour l'ensemble des sujets, les effets secondaires rapportés par les patients étaient moins nombreux et moins sévères lorsqu'un jeûne était pratiqué, et ce même lors des dernières cures de chimiothérapie, pour lesquelles on s'attend pourtant à une toxicité plus importante (du fait de l'effet cumulatif de la toxicité). En particulier, les effets secondaires digestifs étaient quasiment absents en cas de jeûne, alors qu'ils étaient rapportés par 5 patients sur 6 en cas d'alimentation à volonté. Les 4 patients ayant jeûné à chaque cure de chimiothérapie ont globalement rapporté peu d'effets secondaires, ainsi qu'une sévérité faible, contrairement à l'expérience typique d'un patient recevant le même type de chimiothérapie.
Les effets secondaires du jeûne rapportés par les patients étaient mineurs : étourdissements, céphalées, faim. La perte de poids liée au jeûne était rapidement rattrapée.
Parmi les limites de cette étude, nous pouvons rappeler que les données ont été collectées de manière rétrospective (à 7 jours de la cure pour les effets rapportés par le patient, et à partir du dossier médical pour les données cliniques objectives) et non prospective.
Même si des biais d'évaluation sont possibles, les auteurs rappellent que les données observées sont cohérentes avec les études réalisées chez l'animal, à savoir que la pratique du jeûne est faisable et sûre, et permettrait de protéger de manière différentielle les cellules saines mais pas les cellules cancéreuses des effets de la chimiothérapie. Ils concluent cependant que seul un essai contrôlé randomisé permettrait de savoir si le jeûne protège effectivement les cellules saines et permet ou non d'accroître l'index thérapeutique des chimiothérapies et rappellent qu'un ECR est actuellement en cours au Norris Cancer Center de l'Université de Californie du Sud.

**SOMMEIL**

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commen-taires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Michalsen et al. 2003. *Annals of nutrition and metabolism*** | | | | | |
| Etude pilote observationnelle sur 15 sujets volontaires<br><br>Mono centrique - 1er auteur affilié au département de médecine interne et intégrative, Essen Allemagne<br><br>-Agrément du comité d'éthique de l'Université d'Essen<br><br>-Financement par la Fondation Karl et Veronica Carstens, et par Danone | Suivi : aucun après les 2 semaines de l'étude (3 jours de pré traitement, 7 jours de jeûne, 3 jours de réalimentation progressive)<br><br>Mesures :<br>-enregistrement polysomnographique : nuits entre J3 et J4 puis entre J10 et J11<br>-examens sanguins, prise de TA et du poids : matins J4 et J11<br>-examens urinaires : recueil pendant les 2 nuits entre J3 et J4 puis J10 et J11 | Sujets : volontaires pour participer à une étude sur 2 semaines incluant 1 semaine de jeûne<br>Aucun sujet ne prenait de médicaments interférant avec le sommeil.<br><br>Exclusions :<br>-pathologie aigue ou chronique, BMI >30, troubles du sommeil<br><br>15 sujets :<br>13 femmes ;<br>2 hommes<br>Age : 42 ± 13,8 (19 à 59 ans)<br>IMC : 24 ± 4<br><br>13 sujets ont complété l'étude :<br>12 femmes ;<br>1 homme<br>Age : 41,2 ± 13,4 ans<br>IMC : 23,9 ± 4,2<br><br>2 abandons le 3ème jour du jeûne à cause d'une sensation de faim persistante.<br>→ exclus de l'analyse | Intervention :<br>3 jours de pré jeûne privilégiant les fruits, les légumes et le riz pour un apport de 1200 à 1400 kcal/jour. De J4 à J11 : 7 jours de jeûne autorisant 200cl de jus de fruit, et 150 cl de soupe de légume légère pour un apport calorique quotidien n'excédant pas 300 kcal. A partir de J11, reprise progressive de l'alimentation<br><br>Les sujets n'étaient pas hospitalisés, mais passaient 2 nuits au laboratoire du sommeil pour un enregistrement polysomnographique. Sinon, ils pouvaient poursuivre leurs activités professionnelles et de la vie quotidienne. | Multiples :<br><br>Pour mesurer les différentes phases de sommeil (I, II, III, IV et paradoxal ou REM – rapid eye movement-) :<br>-enregistrement polysomnographique : Madaus ED 24 sleep recorder<br>-Electroencéphalogramme (EEG) de surface (C3-A2 et C4-O1)<br>-électromyographie des muscles sous mentonniers<br>-électro-oculogramme (EOG)<br><br>Pour rechercher de mouvements périodiques des jambes (syndrome des jambes sans repos)<br>-électromyographie du muscle tibial antérieur<br><br>Saturation : oxymétrie auriculaire<br><br>Examens sanguins : bilan lipidique, sodium, potassium, magnésium, calcium, acide urique<br><br>Examens urinaires : concentration de la mélatonine<br><br>Poids, Tension artérielle<br><br>Critères subjectifs de la qualité du sommeil et de la vigilance diurne : Chaque matin, dans la demi-heure suivant le réveil, les sujets devaient remplir une EVA pour les items suivants : « vigueur subjective », « qualité globale du sommeil », et estimer la durée d'endormissement, la durée totale de sommeil et le nombre de cauchemars.<br>Chaque soir, ils devaient évaluer leur vigilance de la journée et leur capacité à se concentrer à l'aide d'une EVA. Ils ont également complété un questionnaire à 23 items (SF-A), permettant de calculer des scores pour 3 dimensions : « qualité du sommeil », « énergie pendant la journée » et « équilibre émotionnel » | |

Michalsen et son équipe ont réalisé une étude pilote sur 15 sujets volontaires sains non obèses, afin d'étudier les effets du jeûne partiel sur le sommeil. 15 sujets ont été inclus, ils devaient suivre

3 jours de préparation au jeûne, 1 semaine de jeûne partiel (avec un apport quotidien maximum de 300kcal), puis 3 jours de réalimentation progressive. Des enregistrements polysomnographiques, ainsi que des examens sanguins et urinaires ont été réalisés avant et à la fin de la période de jeûne. Parallèlement, des données subjectives ont été recueillies concernant la qualité du sommeil, ainsi que l'état de vigilance diurne et l'état émotionnel (voir détails dans le tableau ci-dessus).
2 sujets ont abandonné l'étude au 3ème jour de jeûne, à cause d'une sensation de faim persistante. Il n'y a pas eu d'autres effets secondaires rapportés.
Pour les 13 sujets ayant complété le jeûne, des analyses statistiques ont été réalisées : comparaisons de moyenne avant après par réalisation du test t apparié. Les auteurs n'ont pas utilisé de correction de Bonferonni pour tests multiples. Les résultats observés ont été les suivants :

- Le poids a diminué de 66,5 kg (±11,7) à 63 kg (±11,9) ($p<0,0001$)
- La TA a diminué de 120/79 (±14/10) à 113/72 (±17/14) ($p<0,02$)
- Le magnésium a diminué de 0,85 (±0,05) à 0,77 (±0,08) mmol/l ; $p=0,003$
- Le HDL cholestérol a diminué de 57±10 à 25±5 mg/dl ; $p=0,009$
- La concentration urinaire en mélatonine a diminué de 14,7±7,8 à 11,9 ±8,45ng/nuit ; $p=0,037$
- Les enregistrements polysomnographiques et électromyographiques ont montré une diminution significative du nombre de réveils nocturnes (de 119,8±72 à 75,5 ± 34,4) et une diminution significative du nombre des mouvements périodiques des jambes (chez les 6 sujets qui en présentaient : de 50,1 ± 27,8 à 18 ± 11,8 par heure).
- Les sujets ont rapporté : une amélioration de la qualité globale du sommeil ($p<0,03$), de la concentration diurne ($p<0,02$), de l'énergie ($p<0,03$) ainsi que de l'équilibre émotionnel ($p<0,005$) entre les jours 3 et 10.

En conclusion, il s'agit d'une petite étude pilote observationnelle dans laquelle les sujets étaient volontaires. Le jeûne a été relativement bien toléré et accepté, puisqu'il a été complété par 13 sujets sur 15. Les analyses ont montré une amélioration de la qualité du sommeil, à la fois par des mesures subjectives et objectives (diminution du nombre de réveils nocturnes, diminution du nombre de mouvements périodiques des jambes). Il faut cependant rappeler que les critères de jugement étaient multiples et que les auteurs n'ont pas corrigé leurs analyses en tenant compte des tests multiples. Rappelons également qu'il ne s'agit pas d'une étude contrôlé randomisée et que les résultats observés peuvent être liés à de multiples biais. Enfin, et surtout, cette étude n'était pas associée à un suivi des patients à plus long terme, et elle ne donne donc aucune information sur l'éventuelle durabilité des effets observés dans le temps.

## DISCUSSION

### RAPPEL DES PRINCIPAUX RESULTATS

- Le faible nombre d'études ainsi que la méthodologie utilisée dans la plupart des cas ne permettent pas de tirer des conclusions sur l'efficacité du jeûne dans les différentes indications étudiées.
- Notre revue bibliographique n'a recensé que 4 essais contrôlés randomisés (à l'origine de 7 articles) :
    - o Deux essais s'intéressant à la polyarthrite rhumatoïde (Skoldstam, Larsson et al. 1979; Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991), dont 1 seul présentait des analyses comparatives intergroupes (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991) (n=53), montrant une amélioration clinique significativement supérieure dans le groupe jeûne partiel (suivi d'un régime végétalien puis lactovégétarien) par rapport au groupe contrôle, sur plusieurs critères de jugement (à la fois cliniques –douleur, durée de dérouillage matinal, index de Ritchie etc.- et biologiques –VS, CRP, nombre de leucocytes-), et persistante après 1 an de suivi. Deux principales limites sont à souligner : l'absence de double aveugle, et l'incertitude sur l'extrapolabilité des résultats.
    - o Un essai s'intéressant au syndrome de l'intestin irritable (Kanazawa and Fukudo 2006) (n=58) montrant que les patients du groupe jeûne partiel présentaient une amélioration significativement supérieure par rapport aux patients du groupe contrôle (sans intervention nutritionnelle) sur les points suivants : la douleur abdominale ($p<0,01$), les diarrhées ($p<0,01$), les nausées ($p<0,05$), l'anxiété ($p<0,05$), l'interférence dans la vie quotidienne ($p<0,001$) et la consommation médicamenteuse. Cet essai présente cependant de nombreuses limites : randomisation réalisée de manière non adéquate, période de pré traitement non contrôlée etc.
    - o Un essai s'intéressant aux marqueurs biologiques du risque cardio-vasculaire (Huber, Nauck et al. 2005) de très faible effectif (n=20) et réalisé chez des sujets sains. Les résultats observés suggèrent qu'un jeûne partiel d'une semaine sans limitation concomitante de l'activité physique est associé à de légers effets anticoagulant, fibrinolytique et anti-inflammatoire, eux-mêmes connus pour être associés à une diminution du risque cardiovasculaire. Les auteurs mettent en garde

contre un possible effet rebond à la fin du jeûne lors de la reprise brutale d'une alimentation normale. Cet essai présente de nombreuses limites (faible effectif, méthode de randomisation non précisée, non prise en compte des tests multiples). De plus, les résultats ont été observés chez des sujets sains et nécessitent d'être confirmés dans une population de patients présentant des pathologies cardio-vasculaires.

- Notre revue bibliographique a également recensé 5 essais comparatifs non randomisés :
  - 3 essais s'intéressant à la polyarthrite rhumatoïde (Fraser, Thoen et al. 2000; Michalsen, Riegert et al. 2005; Abendroth, Michalsen et al. 2010), dont 2 seulement présentaient des résultats avec des comparaisons intergroupes (Michalsen, Riegert et al. 2005; Abendroth, Michalsen et al. 2010). Ces 2 essais (n=51 et n=50), qui comparaient l'effet d'un jeûne partiel à l'effet d'un régime méditerranéen n'ont pas mis en évidence de différence intergroupe.
  - 1 essai s'intéressant aux pathologies chroniques (Michalsen, Hoffmann et al. 2005). Les auteurs ont mis en évidence une diminution de l'intensité des symptômes plus importante parmi les jeûneurs partiels (vs les participants à une autre intervention nutritionnelle, de type régime végétarien ou autre) ; par contre ils n'ont pas constaté de différence statistiquement significative de la qualité de vie ni de l'adhérence aux conseils de changement de style de vie. Les auteurs rappellent que l'hétérogénéité des diagnostics d'entrée et l'allocation du patient (réalisée selon le choix de celui-ci et non de manière randomisée) constituent des limites importantes à prendre en compte.
  - 1 essai s'intéressant aux douleurs chroniques (Michalsen, Kuhlmann et al. 2006). Les auteurs ont montré une amélioration de l'humeur significativement supérieure dans le groupe jeûne par rapport au groupe contrôle (régime végétarien). Des limites sont à prendre en compte dans l'interprétation de ces résultats : absence de randomisation, choix du bras d'étude par les patients, absence d'aveugle, durée de suivi courte…
- Le reste des publications consistait en observation de cas, série de cas, ou étude observationnelle non contrôlée. Des résultats positifs, nécessitant bien évidemment d'être confirmés, étaient rapportés pour les indications suivantes : dermatite atopique, syndrome de fatigue chronique, hypertension artérielle, effets secondaires liés aux chimiothérapies. Aucune conclusion ne peut être générée à partir des résultats de ces études, qui

permettent uniquement de proposer des pistes à explorer par des essais contrôlés randomisés ultérieurs.

#### DIFFICULTES LIMITANT L'EVALUATION DU NIVEAU DE PREUVE

Le faible nombre d'études et le design utilisé (il s'agit très rarement d'essai contrôlé randomisé) ne permettent pas de conclure sur l'efficacité du jeûne dans les indications étudiées.

Cependant, il faut relever que dans le cadre du jeûne, le design des études est un élément compliqué. Il est en effet difficile de satisfaire aux critères de qualité des essais cliniques.

- Premièrement, dans le cadre d'un essai proposant le jeûne, la randomisation, requise dans la méthodologie des essais cliniques, est un point assez compliqué à réaliser en pratique. Dans un des articles présentés, l'auteur expliquait ainsi qu'ils avaient modifié le design en cours de route, ayant prévu une randomisation qui ne s'était pas avérée réalisable en pratique, au vu du refus des patients à être randomisés (Abendroth, Michalsen et al. 2010). On comprend qu'une randomisation expose à des difficultés de recrutement puis de généralisation des résultats, si on se limite aux sujets volontaires pour entreprendre un jeûne. A l'inverse, on s'expose à une faible compliance dans le groupe jeûne si les sujets ne sont pas suffisamment motivés, ainsi que dans les groupes contrôle (si les sujets étaient motivés pour un jeûne, ils peuvent être très déçus de ne pas être alloués au groupe jeûne et choisir de se retirer de l'étude pour entreprendre leur jeûne).

  Au total, seuls 4 essais étaient contrôlés et randomisés, ces essais étaient de faibles effectifs et monocentriques, ce qui en pratique entraîne aussi un risque de surestimation des effets traitement.
- Deuxièmement, les études ne peuvent se réaliser en aveugle, les patients savent forcément quel régime ils suivent. L'absence d'aveugle est associée à un risque de renforcement des effets non spécifiques de type placebo/nocebo, liés en partie aux croyances des patients (ce d'autant plus qu'il s'agit d'un domaine où les croyances des patients peuvent être très fortes, les patients volontaires pouvant par exemple être intimement convaincus de l'efficacité du jeûne). L'absence d'insu est d'autant plus un problème que les critères de jugement utilisés sont le plus souvent de type Patient-Reported outcome, très sensibles au risque de biais liés à l'absence d'aveugle. Cependant, il n'est pas possible d'éviter d'utiliser des critères de jugement subjectifs, car pour les indications évaluées (polyarthrite rhumatoïde, douleurs chroniques…), les mesures de type Patient-reported outcome (mesure de la douleur, de la fonction…) sont considérées comme essentielles.

A ces limites on peut opposer le fait que les résultats des essais randomisés seraient peu extrapolables : on s'exposerait à un taux d'abandon très élevé (le risque de non compliance étant très élevé si le jeûne ne résulte pas d'un choix du sujet) et la population volontaire pour participer serait peu représentative de la population générale des malades. Les essais non randomisés en ouvert seraient ainsi plus pragmatiques et reflèteraient la pratique courante dans le cadre d'un jeûne thérapeutique : le patient est volontaire et choisit de jeûner, et ce choix se réalise dans un contexte de croyances personnelles.

Enfin, au-delà du design des études, d'autres éléments limitent l'interprétation des résultats : absence d'analyse statistique intergroupe, suivi longitudinal insuffisant, critères de jugement multiples, hétérogénéité des interventions (jeûne partiel de différents types, suivis ou non de régimes végétariens ou individualisés, associés ou non à des purges, associés ou non à des co-interventions de différents types –massage, relaxation, cours de nutrition…). Les modalités de prise en charge étant souvent multiples, l'effet propre du jeûne est rarement identifiable. Cela a cependant l'avantage de refléter la pratique courante où les approches multimodales sont le plus souvent la norme. Néanmoins, ces approches diffèrent le plus souvent d'un centre à l'autre, ce qui rend délicat l'agrégation des résultats.

## INTRODUCTION

Pour permettre aux patients de faire des choix thérapeutiques autonomes (y compris en dehors de la biomédecine s'ils le souhaitent), il est nécessaire de leur fournir des informations à la fois sur l'efficacité mais aussi sur les risques éventuels des thérapeutiques non conventionnelles existantes. Ce chapitre sera donc consacré à la sécurité du jeûne pratiqué à visée préventive ou thérapeutique.

Pour étudier la tolérance de la pratique du jeûne, nous avons étudié les effets indésirables tels qu'ils ont été rapportés dans la littérature scientifique, que ce soient des événements graves ou non graves. La Haute Autorité de Santé propose la définition suivante : « un événement indésirable est un événement défavorable pour le patient, plus lié aux soins (stratégies et actes de traitement, de diagnostic, de prévention et de réhabilitation) qu'à l'évolution de la maladie. Est considéré comme grave un événement associé à un décès ou à une menace vitale, à un handicap ou à une incapacité, ou enfin, à une prolongation d'hospitalisation d'au moins un jour ».

Les différents types d'études permettent d'apporter des informations sur :

- la **nature** des événements indésirables : c'est le cas des descriptions de cas et séries de cas.
- la **fréquence** des complications : c'est le cas des études de cohortes de patients traités. Elles permettent de calculer l'incidence des complications, quelle que soit leur gravité.
- la **comparaison** des effets indésirables liés à la pratique du jeûne avec les effets indésirables liés à d'autres traitements comparateurs : elle peut être analysée à partir de la synthèse des observations issues d'études comparées (plus particulièrement issues des essais randomisés).

  Par ailleurs, dans le cadre du jeûne, certains auteurs se sont intéressés spécifiquement à la tolérance de celui-ci et aux risques associés éventuels. Ces études seront également présentées dans ce chapitre.

**MATERIEL ET METHODES**

Pour évaluer la sécurité du jeûne, nous avons réalisé une revue de la littérature scientifique sur le sujet. Les bases suivantes ont été interrogées : Medline (via Pubmed)[11] et la Cochrane Library. La littérature grise a également été consultée, en particulier les documents publiés par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).

Nous avons complété cette revue de la littérature par :

- La consultation de la section jurisprudence du CNOM (requête « naturopathie » ou « jeûne thérapeutique» ou « régime alimentaire »)
- Les avis des naturopathes

**RESULTATS**

**LES ETUDES**

Il y a peu d'études s'intéressant spécifiquement à la question de la sécurité de la pratique du jeûne thérapeutique. La plupart des études ne s'intéressent pas spécifiquement au jeûne thérapeutique, mais au jeûne pratiqué dans d'autres contextes : revendicatif, ou religieux. Vu le très faible nombre d'études réalisées dans un contexte de jeûne réalisé à titre préventif ou thérapeutique, nous avons fait le choix de présenter quelques études réalisées dans des contextes différents.

Nous présenterons en premier les études s'intéressant spécifiquement au jeûne réalisé à titre préventif ou thérapeutique. Nous avons identifié :

- 1 étude de cohorte s'intéressant en particulier à la sécurité de la pratique d'un jeûne thérapeutique, déjà présentée dans la revue de la littérature sur l'efficacité (Michalsen,

---

[11] La requête utilisée sur Pubmed était la suivante : ("fasting therapy" OR "water-only fasting" OR "short-term fasting" OR "prolonged fasting" OR "intermittent fasting" OR "subtotal fasting") AND (adverse OR events OR event OR safety OR toxicity OR risk). La base a été interrogée jusqu'au 1er Septembre 2013 et seuls les articles publiés après 1990 ont été retenus.

Hoffmann et al. 2005). Nous avons complété ces données par les informations issues des études observationnelles présentées dans notre revue de la littérature sur l'efficacité.

- Par contre, nous n'avons pas identifié de descriptions de cas publiées après 1990. Cependant, des descriptions de cas de complications graves, pour certaines fatales, ont été rapportées dans les années 1960[12] en lien avec la pratique de jeûne à visée amaigrissante (cf. thèse de médecine de J. Lemar « L'appellation « jeûne thérapeutique » est-elle fondée ou usurpée ? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme», chapitre 4 « Du jeûne total dans le traitement de l'obésité », p 47).

| |
|---|
| ***Complications en lien avec la pratique de jeûne à visée amaigrissante (antérieures à 1990)*** <br><br> *La thèse de J. Lemar (Lemar 2011) rapporte 7 cas de décès survenus entre 1964 et 1970, rapportés à diverses causes : insuffisance rénale aiguë sur glomérulonéphrite chronique non connue (au 14ème jour de jeûne), acidose lactique chez une patiente diabétique (au cours du 4ème jeûne intermittent en 4 mois), fibrillation ventriculaire (à 8 semaines et à 3 semaines de jeûne), arythmie ventriculaire (au cours de la phase de réalimentation), obstruction de l'intestin grêle par volvulus (au 13ème jour de jeûne), ou sans cause précisée (à la 3ème semaine de jeûne). Après 1970, aucun décès n'a été rapporté. Deux complications sérieuses sont rapportées en 1977 et en 1980 (tachycardie ventriculaire) résolues suite à une prise en charge médicale adaptée.* |

- Nous n'avons pas identifié de revues synthétisant les observations issues d'études comparées.

- Nous présenterons une synthèse réalisée à partir des études comparatives présentées dans la partie précédente sur l'efficacité.

Nous présenterons ensuite les études s'intéressant au jeûne réalisé dans un contexte revendicatif ou religieux. Nous avons identifié :

- 1 description de cas (jeûne à visée revendicative)

- 2 études s'intéressant à la pratique d'un jeûne (de type religieux) dans des populations considérées comme à risque (population diabétique et population atteinte de sclérose en plaques).

De plus il existe un certain nombre d'études d'épidémiologie générale, qui s'intéressent à l'incidence de certains évènements de santé en période de ramadan. Nous présenterons à titre informatif quelques unes de ces études.

---

[12] Non détaillées de manière approfondie ici car nous avons limité notre revue de la littérature aux articles parus après 1990.

#### JEUNE REALISE A VISEE PREVENTIVE OU THERAPEUTIQUE

Cohortes de patients traités :

Il n'y pas à notre connaissance, outre l'étude de Michalsen dont un des objectifs était l'évaluation de la sécurité (Michalsen, Hoffmann et al. 2005), d'autres études de cohorte incluant des patients pratiquant un jeûne à visée préventive ou thérapeutique, permettant de répertorier à court, moyen ou long terme les effets indésirables observés.

L'étude de Michalsen portait sur 2121 patients, dont 952 ayant suivi un jeûne partiel. Cette cohorte prospective comportait un suivi à 6 mois, et 494 des patients ayant suivi un jeûne partiel ont répondu au suivi.

- Aucun évènement indésirable grave n'a été rapporté.
- 23 patients (2,3%) ont arrêté le jeûne prématurément à cause de sensation de faim, d'irritabilité ou de perte de motivation. Chez les sujets ayant poursuivi le jeûne, ce type de symptôme s'est majoritairement arrêté à partir du 3ème jour de jeûne.
- 2 cas d'hyponatrémie non compliquée ont été décrits, ils sont survenus chez des patients sous traitement diurétique. Après arrêt du traitement, la natrémie s'est normalisée.
- 1 cas d'augmentation de l'acide urique chez un patient aux antécédents de goutte. Ce patient a été traité par allopurinol.
- 4 cas de douleur gastrique modérée qui ont disparu après les jours de réalimentation.
- Le jeûne a été associé à une perte de poids moyenne de 4,3kg (± 0,7kg).

Les études observationnelles et les descriptions de cas/séries de cas décrites dans notre revue de la littérature sur l'efficacité ne rapportaient pas systématiquement ni les abandons de traitement ni les effets indésirables liés au jeûne. Nous avons recensé les éléments suivants :

- Evènement indésirable grave : aucun n'a été rapporté
- Arrêt prématuré du jeûne : mentionné par 1 étude
  - 2 sujets sur 15 (Michalsen, Schlegel et al. 2003)
- Evènements indésirables non graves : mentionnés par 4 études
  - Sensation de faim modérée à J3-J4 (n=2) (Michalsen, Schlegel et al. 2003)
  - Aggravation transitoire des symptômes subjectifs physiques et mentaux (n=1, case report sur le jeûne en traitement du syndrome de fatigue chronique) (Masuda, Nakayama et al. 2001)
  - Nausées légères, hypotension orthostatique, sensation de faim (jusqu'à J3 uniquement). Pas de précisions sur les effectifs de patients rapportant des effets secondaires (Goldhamer, Lisle et al. 2001).

- étourdissements, céphalées, faim (Safdie, Dorff et al. 2009)

D'autre part les études de Goldhamer sur l'hypertension précisaient que les patients étaient prévenus du risque d'hypotension orthostatique pendant la période de jeûne et bénéficiaient de 2 visites médicales quotidiennes.

<u>Synthèses d'observations issues d'études comparées :</u>

Les études comparées décrites dans notre revue de la littérature sur l'efficacité ne rapportaient systématiquement ni les abandons de traitement ni les effets indésirables liés au jeûne. Nous avons recensé les éléments suivants :

- Evènement indésirable grave : aucun n'a été rapporté
- Sorties d'étude :
    - Toutes causes confondues : 10 patients (37%) du groupe jeûne versus 9 patients (35%) du groupe contrôle (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991)
    - Par arrêt prématuré du jeûne (non compliance)
        - 1 patient du groupe jeûne (non compliance) vs 0 dans le groupe contrôle (Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991)
    - Par arrêt prématuré du jeûne (effets indésirables) :
        - 1 patient (6%) du groupe jeûne (pour cause de fatigue et spasmes intestinaux) vs 0 du groupe contrôle (Skoldstam, Larsson et al. 1979)[13].
- Evènements indésirables non graves :
    - 1 patiente avec lithiase urinaire à J4 dans le groupe jeûne vs 0 dans le groupe contrôle (Skoldstam, Larsson et al. 1979).

[13] Par la suite, un patient a interrompu le régime végétarien (qui faisait suite au jeûne) pour cause de constipation sévère.

**En résumé**, concernant la sécurité du jeûne pratiqué à visée préventive et/ ou thérapeutique :

- ✓ Il y a encore peu d'études, ce qui incite à la prudence
- ✓ Concernant les effets indésirables graves :

Dans le contexte suivant : jeûnes partiels (type Buchinger), de courte durée (environ une semaine) et réalisés sous supervision médicale, les études réalisées n'ont pas rapporté d'effets indésirables graves. Cependant, rappelons que les études ont des effectifs peu importants (950 max), on ne peut donc exclure l'existence d'effets indésirables graves, mais si de tels effets existent ils sont d'une incidence relativement faible.

En dehors de ce contexte (jeûne partiel court sous supervision médicale), nous ne disposons pas de données pour évaluer la survenue d'effet indésirables graves liés à la pratique du jeûne. Une plus grande prudence est donc de mise.

- ✓ Concernant les effets indésirables non graves :

Ils n'ont pas été rapportés par les études de manière systématique. Ils seraient assez fréquents (sensation de faim, nausée, fatigue, céphalées) et s'estomperaient à partir du 3 ou 4ème jour de jeûne. Certains des effets indésirables sont probablement restés non graves car une prise en charge médicale adaptée a pu être proposée (cas des perturbations hydro-électrolytiques associées à des traitements concomitants par exemple), d'où l'importance de la supervision médicale.

#### JEUNE REALISE A VISEE PROTESTATAIRE OU RELIGIEUSE

<u>Description de cas et/ou de séries de cas :</u>

Des cas ont été rapportés concernant des jeûnes protestataires (ou «grèves de la faim »). La plupart sont antérieurs à 1990 (non décrits ici). Un cas date de 1990 :

- Encéphalopathie de Wernicke : (Falzi and Ronchi 1990). Les auteurs rapportent le cas d'un homme de 46 ans ayant entamé une grève de la faim alors qu'il était en prison. A partir du 43ème jour de jeûne, le patient a souffert de céphalées et de photophobie. Au 44ème jour de jeûne, l'ECG montrait des signes associés à des troubles électrolytiques (avec prolongation du QT). Au 45ème jour de jeûne, le patient avait perdu 26% de son poids initial, et une réalimentation progressive a été mise en place, associée à une perfusion de glucose 10% sans supplémentation en vitamines du groupe B. Cinq jours plus tard, le patient présentait des troubles de la conscience, une désorientation et était délirant, avant de décéder. L'autopsie a

mis en évidence une broncho pneumonie et une encéphalopathie de Wernicke. L'absence de supplémentation en vitamine du groupe B a été considérée comme une faute médicale.

Etudes s'intéressant spécifiquement à la tolérance et aux risques associés éventuels du jeûne dans des populations à risque :

***Jeûne court***

*Evaluation des risques dans une population diabétique (Diabète type 1) dans un contexte de jeûne religieux court (25 heures)*

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Reiter et al. 2007 Type 1 diabetes and prolonged fasting. *Diabetic Medicine.*** | | | | | |
| Etude prospective<br><br>56 patients<br><br>-Département d'endocrinologie pédiatrique, Centre médical universitaire Hadassah, Jerusalem, Israel<br><br>-Agrément du comité institutionnel de l'hôpital universitaire Hadassah | Suivi : 25 heures<br><br>Mesures :<br>-glycémie capillaire toutes les 2,5 heures durant les heures d'éveil | Inclusion :<br>-sujets diabétiques de type 1 souhaitant jeûner pour Yom Kippur. Sur 190 sujets contactés, 56 ont déclaré avoir l'intention de jeûner et ont été inclus dans l'étude.<br>Exclusions : non précisé<br><br>56 sujets inclus :<br>39 traités par injections d'insuline multiples<br>17 sous pompes à insuline<br><br>Analyse : 56 sujets | Pas d'intervention spécifique.<br><br>Tous les sujets inclus souhaitaient jeûner pendant 25 heures<br><br>Des consignes médicales étaient données :<br>-autocontrôle de la glycémie toutes les 2,5 heures pendant la journée<br>-rupture du jeûne en cas, soit<br>-d'hyperglycémie >19,4 mmol/l<br>-d'hypoglycémie <4,4mmol/l | Tolérance du jeûne :<br>-jeûne complété ou non<br>Survenue d'hypo/hyperglycémies | |

Cette étude s'est intéressée à la faisabilité de la pratique d'un jeûne de 25 heures dans une population de patients diabétiques de type 1 (Reiter, Wexler et al. 2007). 56 sujets âgés de 12 à 40 ans désirant jeûner pour un motif religieux ont été inclus, dont 39 recevaient un traitement par injections multiples d'insuline et 17 étaient sous pompes à insuline.

Globalement, sur 56 patients, 37 (soit 66%) ont complété le jeûne. Sur ces 37 sujets, 1 n'a pas respecté les critères médicaux de rupture du jeûne et a poursuivi le jeûne malgré un épisode d'hypoglycémie <4,4mmol/l.

Sur les 19 patients ayant rompu le jeûne prématurément, 17 l'ont fait suite à une hypoglycémie<4,4mmol/l ou à une hypoglycémie symptomatique.

Parmi les patients sous injections multiples, une plus grande réduction de la dose d'insuline était associée à un meilleur taux de succès du jeûne. De plus, une hémoglobine glyquée élevée

(représentative d'un diabète moins bien équilibré) était associée à un meilleur taux de réussite du jeûne. Les auteurs expliquent cela par le fait que les patients mieux équilibrés sont plus à risque de souffrir d'hypoglycémie en cas de jeûne (car la marge entre leur glycémie habituelle et une hypoglycémie étant plus étroite) et ils ont besoin d'une réduction relative de leurs dose d'insuline supérieure à celle des patients moins bien équilibrés.

Les auteurs concluent que le risque d'hypoglycémie est significatif pour un sujet diabétique de type 1 qui entreprend un jeûne, mais que ce risque peut être limité par une réduction de la dose d'insuline adéquate, une auto surveillance accrue et une rupture du jeûne immédiate en cas d'hypoglycémie. Suite à cette étude, les auteurs ont élaboré un nouveau protocole pour encadrer les patients diabétiques désirant jeûner, en augmentant les réductions de doses d'insuline les jours de jeûne et en les complétant d'un protocole à suivre en cas d'hyper glycémie. L'auto surveillance est accrue et les sujets doivent interrompre le jeûne en cas d'hypoglycémie (<4,4mmol/l), d'hyperglycémie (>19,4mmol/l) ou de cétonurie (>4mmol/l, bandelette positive) accompagnant une hyperglycémie (>16,7mmol/l). De plus, ils présentent quelques contre-indications : sujets ayant un diabète mal équilibré, femmes enceintes et sujets faisant souvent des hypoglycémies. Enfin, les auteurs recommandent que les patients soient toujours accompagnés par une personne capable de reconnaître et de traiter une hypoglycémie, et qu'un contact téléphonique d'un professionnel de garde soit remis au patient.

***Jeûne intermittent prolongé***

*Evaluation des risques dans une population particulière atteinte de sclérose en plaques, dans le cadre d'un jeûne intermittent prolongé (*ramadan*)*

| Méthodes | Suivi | Participants | Interventions | Critères | Commentaires |
|---|---|---|---|---|---|
| **Saadatnia et al. 2009 Short term effects of prolonged fasting on multiple sclerosis. *European Neurology.*** | | | | | |
| Etude prospective, non randomisée<br><br>80 patients<br><br>Automne 2006<br><br>-Département de neurologie, Hôpital Alzahra, Université de médecine d'Isfahan, Iran<br><br>-Agrément éthique institutionnel | Suivi : 6 mois après le ramadan | Inclusion :<br>-au sein des membres de la société de sclérose en plaques d'Isfahan. Sujets présentant un handicap modéré d'un paramètre fonctionnel sans problème de déambulation : score d'incapacité fonctionnelle EDSS (expanded disability status scale <=3), âgés >17 ans.<br><br>Exclusions : autre pathologie concomitante<br><br>80 sujets inclus :<br>groupe ramadan : 40<br>groupe contrôle : 40 | Groupe ramadan : environ 13 heures de jeûne par jour (de 5heure à 18 heures) pendant 28 jours.<br><br>Groupe contrôle : absence de jeûne | -Incapacité fonctionnelle : Score EDSS (expanded disability status scale). Il s'agit d'une échelle de cotation du handicap, basée sur l'examen de 8 paramètres fonctionnels (fonction pyramidale, fonction cérébelleuse, fonction sensitive, fonction du tronc cérébral, sphincters, vision, mental, autres) et dont le score global est de 20 niveaux (de 0 à 10, par demi point) ;<br><br>-Nombre de poussées | L'étude était bien évidemment non randomisée. 40 patients ayant choisi de faire ramadan ont été inclus, et 40 sujets qui ne jeûnaient pas ont servi de contrôle. |

(Saadatnia, Etemadifar et al. 2009) se sont intéressés aux patients atteints de sclérose en plaque et ont cherché à analyser l'effet de la pratique du ramadan chez ces patients. 80 patients atteints de sclérose en plaque (forme modérée avec un score EDSS<=3) ont été inclus : 40 ayant choisi de suivre le ramadan et 40 ayant choisi de ne pas suivre le ramadan ont servi de groupe contrôle.

Le suivi a duré 6 mois après les 28 jours de jeûne intermittent et les critères de jugement étaient l'évolution du score EDSS (échelle de cotation du handicap) et le nombre de poussées.

Il n'y a pas eu de perdus de vue.

Dans le groupe des patients ayant suivi le ramadan, le score EDSS moyen à l'entrée dans l'étude était de 0,59 ± 0,52 et de 0,63 ± 0,50 à la fin du suivi, le nombre moyen de poussées était de 0,13 ± 0,35 (5 patients ont expérimenté une poussée). Dans le groupe contrôle, le score EDSS moyen à l'entrée dans l'étude était de 0,51 ± 0,53 et de 0,58 ± 0,51 à la fin du suivi, le nombre moyen de poussées était de 0,20 ± 0,47 (6 patients ont expérimenté 1 poussée, 1 patient a expérimenté 2

poussées). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes concernant le nombre de poussées ni l'évolution du score EDSS après 6 mois de suivi.
Les auteurs concluent qu'un jeûne intermittent prolongé n'est pas associé à des effets négatifs à court terme chez des patients atteints de sclérose en plaque avec handicap minime. Ils conseillent cependant aux patients de consulter leur neurologiste avant toute décision d'entreprendre un jeûne, rappelant qu'il est nécessaire de prendre en compte la situation globale du patient. Enfin, ils insistent sur la nécessité d'études plus importantes afin de confirmer les résultats et de mieux comprendre les interactions entre jeûne et sclérose en plaque.

*Estimation de l'incidence de certains évènements en période de* ramadan

La littérature concernant l'estimation de l'incidence des évènements de santé en période de ramadan est abondante et nous n'avons pas pour objet d'en faire une revue systématique. Brièvement, nous présenterons quelques études ci-dessous :

Bener et ses collègues ont cherché à étudier si le ramadan avait un effet sur l'incidence des accidents cérébrovasculaires (AVC) (Bener, Hamad et al. 2006). Ils ont pour cela réalisé une étude rétrospective sur dossier en étudiant les hospitalisations pour AVC sur la période de janvier 1991 à décembre 2003. Sur cette période de 13 ans, 335 patients musulmans ont été hospitalisés pour AVC, avec 29 hospitalisations pendant les mois de ramadan, 30 hospitalisations pendant le mois précédent le ramadan et 30 hospitalisations pendant le mois suivant le ramadan. Les auteurs n'ont donc pas retrouvé d'augmentation concernant l'incidence d'hospitalisation pour AVC pendant les mois de ramadan versus les autres périodes de l'année. Ils n'ont pas non plus observé de différence significative concernant le profil des patients hospitalisés pour AVC pendant les mois de ramadan versus les autres mois de l'année (pas de différence en termes d'âge, de sexe, de facteurs de risques cardiovasculaires, d'infarctus du myocarde concomitant).
Une étude similaire avait été réalisée en Turquie, dans la province d'Isparta par Akhan et ses collègues (Akhan, Kutluhan et al. 2000). L'étude, de type rétrospective, s'intéressait à l'incidence des hospitalisations pour AVC des adultes de plus de 25 ans sur la période 1991-1995 et comparait l'incidence durant les mois de ramadan à l'incidence durant les autres mois de l'année. Les auteurs n'avaient pas observé de différence significative d'incidence entre les mois de ramadan et les autres mois.
Al Suwaidi et ses collègues ont cherché à étudier si le ramadan avait un effet sur l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque aigue (ICA) (Al Suwaidi, Bener et al. 2004). Ils ont

réalisé une étude rétrospective et ont recueilli les données de toutes les hospitalisations pour ICA de patients qatari ayant eu lieu au Qatar entre Janvier 1991 et décembre 2001.Ils ont comparé le nombre d'hospitalisations pour ICA pendant les mois du ramadan au nombre d'hospitalisation pour ICA pendant le mois précédent le ramadan et le mois suivant le ramadan. Sur cette période de 10 ans, ils ont recueilli 2160 hospitalisations pour ICA. Au total, 208 hospitalisations ont eu lieu pendant le mois de ramadan, versus 182 pendant le mois précédent ramadan et 198 le mois suivant. La mortalité moyenne des patients était de 9,7% (11,5% le mois du ramadan, 7,7% le mois précédent et 9,6% le mois suivant). Les différences observées n'étaient pas statistiquement significatives.

Dans une autre étude Al Suwaidi et ses collègues n'ont pas non plus observé de différence significative d'incidence d'infarctus du myocarde pendant le ramadan par rapport au reste de l'année (Al Suwaidi, Bener et al. 2004).

**En résumé,**

- La description de cas concernant le jeûne à visée protestataire rappelle qu'un jeûne prolongé peut être suivi d'une issue fatale.
- Populations à risque :
    - Il n'est pas possible de tirer des conclusions pour la pratique d'un jeûne continu prolongé à partir des études réalisées en période de jeûne court (25h) ou de ramadan (jeûne intermittent) ni d'élargir les observations faites pour un groupe à risque particulier à d'autres groupes à risque. Les deux études présentées ont conclu que le ramadan pouvait être pratiqué par certaines populations à risque (diabète de type 1 et sclérose en plaques) à condition de prendre des précautions et sous supervision médicale.
- Jeûne et incidence d'évènements de santé :
    - Les études d'épidémiologie générale présentées n'ont pas rapporté d'augmentation statistiquement significative de l'incidence de certains évènements de santé (AVC, ICA, IDM) en période de ramadan par rapport au reste de l'année. Il n'est cependant pas possible de transposer ces conclusions au jeûne continu prolongé.

#### LE RAPPORT DE L'ANSES SUR L'EVALUATION DES RISQUES LIES AUX PRATIQUES ALIMENTAIRES AMAIGRISSANTES

Le rapport de l'ANSES s'est intéressé aux risques de nombreux régimes. Les risques peuvent être associés au déficit en macronutriments (protéines, glucides, lipides) et/ou en micronutriments

(vitamines et minéraux). Leurs conclusions concernent les risques associés aux pratiques alimentaires amaigrissantes, dont ne font pas partie le jeûne complet ni le jeûne partiel de type Buchinger (en effet, ces pratiques ne sont pas indiquées comme des pratiques d'amaigrissement).

Cependant, on peut raisonnablement penser que leurs conclusions sont pertinentes pour le jeûne complet (apport calorique et apport en micronutriments nuls). Pour le jeûne partiel de type Buchinger (apport calorique <300kcal/jour), les apports en macronutriments sont inférieurs aux pratiques analysées dans le rapport (le régime le plus hypocalorique décrit dans le rapport est à 574kcal/jour[14]), mais les apports en micronutriments n'ont pas été caractérisés[15]. Il n'est donc pas certain que les effets liés à des déficits de certains micronutriments spécifiques s'appliquent au jeûne de type Buchinger. Des études spécifiques seraient indiquées.

Le rapport de l'ANSES présente en particulier les risques suivants :

**<u>En population générale :</u>**

- Les régimes très hypocaloriques (dont le jeûne) peuvent induire de façon aigüe des accidents avec mort subite, par troubles du rythme cardiaque (à cause du risque élevé d'hypokaliémie, ou lors de la réalimentation qui provoquerait une expansion brutale du volume sanguin sur un muscle cardiaque défaillant).
- Les régimes très hypocaloriques (dont le jeûne) associés à une activité physique peuvent entraîner des risques de malaise (vagal, ou hypoglycémique).
- Les régimes très hypocaloriques (<300 kcal/jour pendant 2 semaines) altèrent le statut en fer.
- Des régimes à très faible apport calorique pourraient provoquer des inflammations et fibroses modérées aux niveaux hépatique et portal ainsi que des calculs biliaires.
- La perte de poids conduit à une augmentation de la libération des polluants organiques persistants (POPs)[16].
- La pratique des régimes amaigrissants serait délétère pour l'intégrité du capital osseux.

**<u>Dans des populations spécifiques :</u>**

***Chez la femme enceinte ou allaitante*** :

---

[14] Il s'agit du régime citron détox

[15] Ni dans le rapport de l'ANSES ni ailleurs. D'après le site de la clinique Buchinger, des apports complémentaires en micronutriments sont parfois proposés par le médecin (http://www.buchinger.com/fr/la-methode.html)

[16] Des études ont montré que les POPs étaient associés à des perturbations des systèmes endocrinien, reproducteur et immunitaire, des dysfonctionnements métaboliques (pouvant contribuer à la reprise de poids), des troubles du développement, ainsi qu'à des cancers.

- Une restriction énergétique en cours de grossesse entraîne un ralentissement de la croissance fœtale (3ème trimestre), des poids de naissance plus bas que dans la population générale ainsi qu'une plus forte prévalence de fausses couches, de naissances prématurées et de naissances par césarienne.
- Les déficits nutritionnels anténatals ont des conséquences importantes sur la santé ultérieure de l'individu à l'âge adulte (en particulier des troubles de la tolérance glucidique), notamment lorsque la restriction alimentaire survient au cours de la deuxième partie de la grossesse.
- Chez la femme allaitante, la valeur nutritionnelle du lait est indépendante du statut nutritionnel maternel pour la teneur en macronutriment, calcium, fer, zinc, cuivre. Les concentrations en iode, vitamines hydrosolubles et la qualité des acides gras restent cependant influencées par l'alimentation maternelle. De plus, le niveau de la production lactée peut être affecté par une malnutrition protéino-énergétique et cela peut retentir sur la croissance de l'enfant.

***Chez l'enfant ou l'adolescent*** :

- Une restriction calorique, associée ou non, à une restriction protéique entraîne un ralentissement de la croissance et du développement pubertaire. A ces risques, s'ajoutent des risques de retentissement psychologique, d'aménorrhées primaires ou secondaires, mais aussi de tendinites, de déminéralisation osseuse et de carence martiale, notamment chez la jeune sportive.

***Chez la personne âgée***

- Les régimes amaigrissants, s'ils s'accompagnent de déficience en magnésium, peuvent aggraver le risque d'arythmie cardiaque, et de fibrillation auriculaire, chez les femmes après la ménopause.
- L'impact négatif de la perte de poids serait plus marqué chez les personnes âgées en ce qui concerne le risque de récidive de tumeurs colorectales, l'évolution des escarres, et surtout la perte de masse musculaire et la minéralisation du squelette.

***Concernant la femme sportive***

- Un lien entre le déficit énergétique et les troubles du cycle est clairement établi. L'aménorrhée de la femme sportive s'accompagne d'une carence oestrogénique induisant une perte osseuse identique à celle observée chez la femme ménopausée (avec une relation entre la sévérité des troubles du cycle et la densité minérale osseuse).

#### LA SECTION JURISPRUDENCE DU CNOM

Il n'y a pas de cas rapportés de jurisprudence concernant la prescription ou la supervision médicale d'un jeûne par un médecin.

La requête « jeûne thérapeutique» ou « régime alimentaire » ou « naturopathie » a donné un seul résultat, qui ne concerne pas le jeûne mais la prescription d'un régime alimentaire par un médecin naturopathe :

- En Janvier 2010, un médecin généraliste diplômé en naturopathie et phytothérapie a été radié pour avoir traité des enfants autistes en leur prescrivant principalement un régime alimentaire excluant le gluten et la caséine (dossier cdn10327). La chambre disciplinaire nationale a conclu à une méconnaissance des articles R. 4127-13, R. 4127-14, R. 4127-32 et R. 4127-39 CSP[17].
  Depuis, (Whiteley, Shattock et al.) ont publié en Novembre 2012 un article débattant de l'intérêt de ce type de régime dans l'autisme, en rappelant que des résultats positifs sur les symptômes et le développement avaient été observés par certaines études (Whiteley, Haracopos et al.).

#### LES RECOMMANDATIONS DES NATUROPATHES

Les pratiques étant hétérogènes, il est difficile de trouver des recommandations consensuelles, les contre-indications mentionnées varient légèrement selon les auteurs et les sites.

Nous avons choisi de présenter les recommandations de l'association médicale Jeûne et nutrition (Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung e.V., www.aerztegesellschaft-heilfasten.de). Il s'agit de l'association dont le groupe d'experts est à l'origine des indications mentionnées pour le jeûne partiel de type Buchinger.

Cette association liste les contre-indications et mise en garde suivantes:

---

[17] Extrait du résumé du dossier (http://www.jurisprudence.ordre.medecin.fr/jurisprudence/index.html): « Impute les troubles autistiques essentiellement à des causes environnementales et nutritionnelles, une intolérance au gluten et à la caséine. D'après une interview qu'elle a donné dans une revue médicale, les enfants souffrent d'un «stress oxydant» très important qu'elle impute aux métaux lourds et à un problème hormonal», hypothèse qui n'a aucune validation scientifique. Présente sur le site internet de son association «Ariane» des régimes susceptibles d'apporter une guérison totale, contribuant à donner des espoirs inconsidérés à des familles dans le désarroi et à retarder les prises en charge plus appropriées ».

**Contre-indications au jeûne :**

- Cachexie
- Anorexie mentale
- Hyperthyroïdie décompensée
- Insuffisance cérébrovasculaire avancée et démence
- Insuffisance hépatique ou rénale avancée
- Grossesse et allaitement

**Mises en garde-Pathologies à risque : dans lesquelles le traitement ne doit être entrepris que par des médecins expérimentés**

- addictions
- diabète de type 1
- psychose
- tumeurs malignes
- pathologie coronarienne sévère
- Décollement de la rétine
- Ulcère gastrique et / ou duodénal.

*Globalement, la liste de ces contre-indications et mises en garde est reprise par la plupart des auteurs, certains ajoutent parfois d'autres contre-indications : sclérose en plaque, tuberculose, états pré et post chirurgicaux, phobie du jeûne, troubles du comportement alimentaire (incluant la boulimie), épilepsie, présence d'un stimulateur cardiaque, présence d'un organe greffé, carences nutritionnelles.*

L'association médicale Jeûne et nutrition a également indiqué une liste des traitements incompatibles avec le jeûne, des examens à pratiquer avant et pendant le jeûne, des réactions (effets secondaires) possibles pendant le jeûne et des critères devant entraîner l'arrêt du jeûne :

**Médicaments posant problème pendant le jeûne**

- Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
- Corticostéroïdes systémiques
- Antihypertenseurs (en particulier les bêtabloquants et les diurétiques)
- Antidiabétiques
- Contraceptifs (effet limité)

- Anticoagulants
- Médicaments psychotropes (en particulier les neuroleptiques et le lithium)
- Antiépileptiques

**Examens avant et pendant le jeûne**

- Anamnèse
- Examen clinique complet
- Etat neurologique et psychologique
- NFS, ionogramme sanguin, fonction rénale et hépatique, acide urique, TSH
- Pression artérielle, fréquence cardiaque
- ECG si besoin

**Réactions possibles au cours d'un jeûne**

- Troubles de la circulation (notamment hypotension orthostatique)
- hypoglycémie légère
- perturbations électrolytiques
- Maux de tête, migraines
- lumbago aigu
- crampes musculaires
- Vision floue (temporaire)
- rétention hydrique
- modifications du sommeil

**Critères d'arrêt d'un jeûne**

- Non compliance
- Troubles du rythme cardiaque
- troubles gastro-intestinaux réfractaires
- perturbations électrolytiques (K + <3,0 mmol / l ou Na + <125 mmol / l ou Cl- <90 mmol / l)
- Diminution des constantes cardiovasculaires sur au moins 2 jours (FC<45/min, TAsys <70 mmHg et / ou TAdia <40)

***Présentation des 6 études complémentaires à l'article du Lancet "Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis."(Kjeldsen-Kragh, Haugen et al. 1991).***

Dans la discussion de l'article publiée dans le Lancet et dans les réponses à l'article publiées, les auteurs avancent des hypothèses sur le mécanisme d'action du jeûne et de l'alimentation dans la polyarthrite rhumatoïde : modification de la flore fécale, réduction de la réponse immunitaire inflammatoire etc. Ces hypothèses ont donné lieu à des analyses complémentaires, présentées ci-après.

**Dans une première analyse**, R. Peltonen et ses collègues ont réalisé des examens microbiologiques des selles. Le recueil des selles a été effectué avant l'essai, puis après 1, 3, 7, 10 et 13 mois. Les auteurs ont observé dans le groupe intervention une modification significative de la flore microbienne lors du passage d'un régime omnivore à un régime végétalien, ainsi que lors du passage du régime végétalien à un régime lactovégétarien ; ils n'ont pas observé de différence significative de la flore microbienne dans le groupe contrôle, à aucun moment. Par ailleurs, un index d'activité de la maladie a été construit, à partir de l'EVA, du questionnaire Stanford Health Assessment, du nombre d'articulations douloureuses, du nombre d'articulations enflées (l'évaluation clinique des patients a été réalisée par un clinicien en aveugle au traitement), de la vitesse de sédimentation et du score d'auto-évaluation globale (en 5 points, de « bien pire » à « beaucoup mieux »). Les patients combinant une amélioration de 2 points sur le score d'auto-évaluation global et 20% d'amélioration au minimum sur les autres paramètres par rapport aux mesures initiales ont été classifiés « index d'amélioration élevé » tandis que les autres étaient considérés comme ayant un index d'amélioration faible. En moyenne, 30,6% des patients du groupe intervention présentaient un index d'amélioration élevé. Les auteurs ont comparé l'ensemble des échantillons de selles associés à un index d'amélioration faible avec l'ensemble des échantillons de selles associés à un index d'amélioration élevé et ont trouvé une différence significative de la flore fécale. Pour les auteurs, cette observation supporte l'hypothèse que les régimes pourraient avoir des effets sur l'activité de la polyarthrite rhumatoïde par le biais d'une modification de la flore intestinale.

**Dans une seconde analyse**, J. Kjedldsen-Kragh et ses collaborateurs ont envisagé l'association entre l'activité de la polyarthrite rhumatoïde et le taux d'anticorps anti *Proteus mirabilis,*

hypothèse  rapportée par la littérature. Ils ont évalué le taux d'IgG total, le taux d'IgG anti *Proteus mirabilis* et le taux d'IgG anti *Escherichia coli* chez les patients traités et chez les contrôles. L'évolution de la maladie est évaluée à l'aide de l'indice composite présenté ci-dessus (index d'amélioration élevé ou faible), et les concentrations sanguines en IgG anti *Proteus mirabilis* et anti *Escherichia coli* sont mesurées par immunofluorescence. Les patients du groupe traité ont une diminution moyenne significative du taux d'IgG anti *Proteus* à tous les temps de mesure par rapport à la mesure d'entrée dans l'étude (après 1, 4, 7, 10, 13 mois). A l'inverse, il n'y a pas de diminution significative dans le groupe contrôle. Les auteurs ont observé que la diminution moyenne  du taux d'IgG anti *Proteus* était significativement supérieure chez les répondeurs au régime (index d'amélioration élevé) que chez les non répondeurs (index d'amélioration faible) ou que chez les contrôles après 4, 7, 10 et 13 mois.

**Dans une troisième analyse**, complémentaire à la seconde, J. Kjedldsen-Kragh et ses collaborateurs se sont intéressés à la culture des bactéries *Proteus mirabilis* et *Escherichia coli* dans les urines des patients suivant un jeûne. Pour cette étude complémentaire, 22 patients ont été inclus, atteints de diverses pathologies (polyarthrite rhumatoïde, fatigue, colite ulcéreuse, hypertension etc.). Tous les patients étaient invités à jeûner pour une période de 7 à 10 jours puis à suivre un régime végétalien. Sept patients n'ont pas jeûné mais ont suivi un régime végétalien. Les 15 autres patients ont jeûné en moyenne 7,8 jours (de 2 à 14 jours). Des échantillons urinaires ont été collectés le matin de l'arrivée à la ferme (centre de jeûne), puis à J8 et J18. A J8, les auteurs ont observé une diminution significative de la croissance des bactéries *Proteus mirabilis* et *Escherichia coli* dans les urines par rapport à J1 (analyse réalisée sur l'ensemble des sujets), et également à J18 pour *Proteus mirabilis.* La diminution était plus importante chez les jeûneurs que chez les patients suivant uniquement le régime végétalien, sans que cette différence soit statistiquement significative. Les auteurs interprètent ces observations de la manière suivante : lors d'un régime végétalien, et encore plus lors d'un jeûne, la croissance des bactéries (*Proteus mirabilis* en particulier) est réduite dans les urines. Il en résulte que l'organisme est moins exposé aux antigènes de *Proteus mirabilis* et produit donc moins d'anticorps dirigés contre *Proteus mirabilis*. Cela expliquerait également  les résultats observés dans la seconde analyse.

**Dans une quatrième analyse** (Kjeldsen-Kragh, Hvatum et al. 1995), J. Kjedldsen-Kragh et ses collaborateurs se sont intéressés à l'évolution de l'activité des anticorps dirigés contre des antigènes alimentaires parmi les patients du groupe intervention. En effet, pendant l'essai, 10 patients estimaient que certains aliments exacerbaient leurs symptômes. Les auteurs ont donc

voulu explorer les liens éventuels entre l'activité de la maladie et l'activité des anticorps dirigés contre certains antigènes alimentaires. De plus, ils ont souhaité comparer l'activité des anticorps chez des patients atteints de PR et chez des sujets sains. A cette fin, 30 sujets sans antécédent d'allergie ont été sélectionnés (issus du personnel de l'hôpital et du laboratoire).

Les auteurs n'ont pas retrouvé d'association entre les expériences d'exacerbation des symptômes rapportées par les patients et la présence d'anticorps dirigés contre les antigènes présents dans les aliments induisant cette exacerbation des symptômes. Plusieurs interprétations sont possibles : Il est possible que tous les antigènes incriminés n'aient pas été testés, qu'il y ait d'autres mécanismes immunitaires en cause (incriminant les cellules T par exemple), ou qu'il n'y ait effectivement pas d'association objectivable.

Par rapport aux sujets sains, tous les patients présentaient un taux élevé d'anticorps (défini comme une valeur supérieure au 90ème percentile des mesures observées chez les sujets sains) envers au moins un antigène alimentaire. Cependant, les différences observées entre les patients et les sujets sains étaient significatives uniquement pour les IgG et IgA dirigés contre l'α-lactalbumine. Le taux de cet anticorps n'était pas associé à l'activité de la maladie chez aucun des patients, rendant peu plausible un éventuel rôle dans la physiopathologie de la maladie.

**Dans une cinquième analyse** (Kjeldsen-Kragh, Mellbye et al. 1995), les modifications des paramètres biologiques associées au jeûne et au régime végétarien ont été étudiées plus en détail. En analyse intra groupe, les auteurs ont montré une diminution significative des paramètres suivants après un mois de traitement dans le groupe intervention : plaquettes, leucocytes, calprotectine, IgG totales, facteur rhumatoïde IgM, C3 et C4, les produits de l'activation du complément C3. Aucun de ces paramètres n'a diminué de manière significative dans le groupe contrôle.

En comparaison inter groupe, des différences significatives ont été observés concernant le nombre de leucocytes, le Facteur rhumatoïde IgM, et C3, C4, qui étaient inférieurs dans le groupe intervention.

Enfin, les auteurs ont réalisé une analyse en sous-groupe, en comparant au sein du groupe intervention les patients répondeurs aux patients non répondeurs (en se basant pour cela sur une définition voisine de l'index d'activité de la maladie, précédemment expliqué : les mêmes 6 paramètres ont été pris en compte, mais il suffisait d'une amélioration substantielle de 3 de ces 6 paramètres au cours des 3 derniers examens cliniques pour être classé en patient répondeur). Ils ont observé que la diminution du nombre de leucocytes était similaire chez les répondeurs et les non répondeurs, et ont émis l'hypothèse que le taux de leucocytes était peut être un effet du

régime végétarien, mais n'était pas un bon indicateur de l'activité de la maladie. A l'inverse, la calprotectine était significativement réduite chez les patients répondeurs par rapport aux patients non répondeurs ($p<0,03$), ainsi que le taux de plaquettes ($p<0,003$) et le complément C3 ($p<0,04$).

**Dans une sixième analyse** qui n'a porté que sur les patients du groupe traité et sur les 3 premiers mois de suivi, les auteurs ont mesuré le taux d'IgG portant un radical galactosyl terminal (Kjeldsen-Kragh, Sumar et al. 1996). Les patients avec une polyarthrite rhumatoïde ont plus de galactosyl terminaux sur leurs IgG que les patients sains du même âge. Les patients ont été classés en fonction d'un score d'amélioration de symptôme, les auteurs ont ensuite cherché une corrélation entre la présence d'un résidu galactosyl terminal et l'indice d'amélioration. Une corrélation a été retrouvée entre une diminution de la glycolysation des IgG circulants et l'activité de la maladie après la période de jeûne, mais les auteurs restent prudents quant aux relations de cause à effet.

Abendroth, A., A. Michalsen, R. Ludtke, A. Ruffer, F. Musial, G. J. Dobos and J. Langhorst (2010). "Changes of Intestinal Microflora in Patients with Rheumatoid Arthritis during Fasting or a Mediterranean Diet." Forsch Komplementmed **17**(6): 307-13.

Akhan, G., S. Kutluhan and H. R. Koyuncuoglu (2000). "Is there any change of stroke incidence during ramadan?" Acta Neurol Scand **101**(4): 259-61.

Al Suwaidi, J., A. Bener, H. A. Hajar and M. T. Numan (2004). "Does hospitalization for congestive heart failure occur more frequently in ramadan: a population-based study (1991-2001)." Int J Cardiol **96**(2): 217-21.

Al Suwaidi, J., A. Bener, A. Suliman, R. Hajar, A. M. Salam, M. T. Numan and H. A. Al Binali (2004). "A population based study of ramadan fasting and acute coronary syndromes." Heart **90**(6): 695-6.

ANSES (2010). Evaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement. Rapport d'expertise collective.

Bener, A., A. Hamad, A. Fares, H. M. Al-Sayed and J. Al-Suwaidi (2006). "Is there any effect of ramadan fasting on stroke incidence?" Singapore Med J **47**(5): 404-8.

Boehme, D. H. (1977). "Preplanned fasting in the treatment of mental disease: survey of current Soviet literature." Schizophr Bull **3**(2): 288-96.

Cano, N., D. Barnoud, S. M. Schneider, M. P. Vasson, M. Hasselmann and X. Leverve (2007). Traité de nutrition artificielle de l'adulte.

De Lestrade, T. (2013). Le jeûne, une nouvelle thérapie?

Falzi, G. and E. Ronchi (1990). "Wernicke's lethal encephalopathy in voluntary, total, prolonged fasting." Forensic Sci Int **47**(1): 17-20.

Fraser, D. A., J. Thoen, O. Djoseland, O. Forre and J. Kjeldsen-Kragh (2000). "Serum levels of interleukin-6 and dehydroepiandrosterone sulphate in response to either fasting or a ketogenic diet in rheumatoid arthritis patients." Clin Exp Rheumatol **18**(3): 357-62.

Fraser, D. A., J. Thoen, J. E. Reseland, O. Forre and J. Kjeldsen-Kragh (1999). "Decreased CD4+ lymphocyte activation and increased interleukin-4 production in peripheral blood of rheumatoid arthritis patients after acute starvation." Clin Rheumatol **18**(5): 394-401.

Fraser, D. A., J. Thoen, A. C. Rustan, O. Forre and J. Kjeldsen-Kragh (1999). "Changes in plasma free fatty acid concentrations in rheumatoid arthritis patients during fasting and their effects upon T-lymphocyte proliferation." Rheumatology (Oxford) **38**(10): 948-52.

Goldhamer, A., D. Lisle, B. Parpia, S. V. Anderson and T. C. Campbell (2001). "Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension." J Manipulative Physiol Ther **24**(5): 335-9.

Goldhamer, A. C., D. J. Lisle, P. Sultana, S. V. Anderson, B. Parpia, B. Hughes and T. C. Campbell (2002). "Medically supervised water-only fasting in the treatment of borderline hypertension." J Altern Complement Med **8**(5): 643-50.

Hagen, K. B., M. G. Byfuglien, L. Falzon, S. U. Olsen and G. Smedslund (2009). "Dietary interventions for rheumatoid arthritis." Cochrane Database Syst Rev(1): CD006400.

HAS (2007). Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Argumentaire.

HAS (2007). Polyarthrite rhumatoïde : aspects thérapeutiques hors médicaments et chirurgie - aspects médico-sociaux et organisationnels. Recommandations professionnelles.

HAS (2011). Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique.

HAS (2011). Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours. Recommandations pour la pratique clinique. Argumentaire.
Huber, R., M. Nauck, N. Basler, B. Haas, M. Mattern, R. Ludtke and K. Peter (2005). "Effects of subtotal fasting on plasmatic coagulation, fibrinolytic status and platelet activation: a controlled pilot study in healthy subjects." Nutr Metab Cardiovasc Dis **15**(3): 212-8.
Johnson, D. and E. J. Drenick (1977). "Therapeutic fasting in morbid obesity." Arch Intern Med **137**(10): 1381-2.
Kanazawa, M. and S. Fukudo (2006). "Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome." Int J Behav Med **13**(3): 214-20.
Kjeldsen-Kragh, J., M. Haugen, C. F. Borchgrevink, E. Laerum, M. Eek, P. Mowinkel, K. Hovi and O. Forre (1991). "Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis." Lancet **338**(8772): 899-902.
Kjeldsen-Kragh, J., M. Hvatum, M. Haugen, O. Forre and H. Scott (1995). "Antibodies against dietary antigens in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one-year vegetarian diet." Clin Exp Rheumatol **13**(2): 167-72.
Kjeldsen-Kragh, J., E. Kvaavik, M. Bottolfs and E. Lingaas (1995). "Inhibition of growth of Proteus mirabilis and Escherichia coli in urine in response to fasting and vegetarian diet." APMIS **103**(11): 818-22.
Kjeldsen-Kragh, J., O. J. Mellbye, M. Haugen, T. E. Mollnes, H. B. Hammer, M. Sioud and O. Forre (1995). "Changes in laboratory variables in rheumatoid arthritis patients during a trial of fasting and one-year vegetarian diet." Scand J Rheumatol **24**(2): 85-93.
Kjeldsen-Kragh, J., T. Rashid, A. Dybwad, M. Sioud, M. Haugen, O. Forre and A. Ebringer (1995). "Decrease in anti-Proteus mirabilis but not anti-Escherichia coli antibody levels in rheumatoid arthritis patients treated with fasting and a one year vegetarian diet." Ann Rheum Dis **54**(3): 221-4.
Kjeldsen-Kragh, J., N. Sumar, K. Bodman-Smith and J. Brostoff (1996). "Changes in glycosylation of IgG during fasting in patients with rheumatoid arthritis." Br J Rheumatol **35**(2): 117-9.
Lemar, J. (2011). L'appellation ''jeûne thérapeutique'' est-elle fondée ou usurpée ? Eléments de réponse d'après une revue de bibliographie chez l'animal et chez l'homme. . Université Joseph Fourier. Grenoble, Faculté de médecine. **Doctorat en médecine**.
Masuda, A., T. Nakayama, T. Yamanaka, K. Hatsutanmaru and C. Tei (2001). "Cognitive behavioral therapy and fasting therapy for a patient with chronic fatigue syndrome." Intern Med **40**(11): 1158-61.
Michalsen, A., B. Hoffmann, S. Moebus, M. Backer, J. Langhorst and G. J. Dobos (2005). "Incorporation of fasting therapy in an integrative medicine ward: evaluation of outcome, safety, and effects on lifestyle adherence in a large prospective cohort study." J Altern Complement Med **11**(4): 601-7.
Michalsen, A., M. K. Kuhlmann, R. Ludtke, M. Backer, J. Langhorst and G. J. Dobos (2006). "Prolonged fasting in patients with chronic pain syndromes leads to late mood-enhancement not related to weight loss and fasting-induced leptin depletion." Nutr Neurosci **9**(5-6): 195-200.
Michalsen, A., M. Riegert, R. Ludtke, M. Backer, J. Langhorst, M. Schwickert and G. J. Dobos (2005). "Mediterranean diet or extended fasting's influence on changing the intestinal microflora, immunoglobulin A secretion and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis and fibromyalgia: an observational study." BMC Complement Altern Med **5**: 22.
Michalsen, A., F. Schlegel, A. Rodenbeck, R. Ludtke, G. Huether, H. Teschler and G. J. Dobos (2003). "Effects of short-term modified fasting on sleep patterns and daytime vigilance in non-obese subjects: results of a pilot study." Ann Nutr Metab **47**(5): 194-200.

Nakamura, H., K. Shimoji, K. Kouda, R. Tokunaga and H. Takeuchi (2003). "An adult with atopic dermatitis and repeated short-term fasting." J Physiol Anthropol Appl Human Sci **22**(5): 237-40.

Peltonen, R., J. Kjeldsen-Kragh, M. Haugen, J. Tuominen, P. Toivanen, O. Forre and E. Eerola (1994). "Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet." Br J Rheumatol **33**(7): 638-43.

Raffaghello, L., C. Lee, F. M. Safdie, M. Wei, F. Madia, G. Bianchi and V. D. Longo (2008). "Starvation-dependent differential stress resistance protects normal but not cancer cells against high-dose chemotherapy." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(24): 8215-20.

Reiter, J., I. D. Wexler, N. Shehadeh, A. Tzur and D. Zangen (2007). "Type 1 diabetes and prolonged fasting." Diabet Med **24**(4): 436-9.

Robin, J. P., M. Frain, C. Sardet, R. Groscolas and Y. Le Maho (1988). "Protein and lipid utilization during long-term fasting in emperor penguins." Am J Physiol **254**(1 Pt 2): R61-8.

Saadatnia, M., M. Etemadifar, F. Fatehi, F. Ashtari, V. Shaygannejad, A. Chitsaz and A. H. Maghzi (2009). "Short-term effects of prolonged fasting on multiple sclerosis." Eur Neurol **61**(4): 230-2.

Safdie, F., S. Brandhorst, M. Wei, W. Wang, C. Lee, S. Hwang, P. S. Conti, T. C. Chen and V. D. Longo "Fasting enhances the response of glioma to chemo- and radiotherapy." PLoS One **7**(9): e44603.

Safdie, F. M., T. Dorff, D. Quinn, L. Fontana, M. Wei, C. Lee, P. Cohen and V. D. Longo (2009). "Fasting and cancer treatment in humans: A case series report." Aging (Albany NY) **1**(12): 988-1007.

Skoldstam, L., L. Larsson and F. D. Lindstrom (1979). "Effect of fasting and lactovegetarian diet on rheumatoid arthritis." Scand J Rheumatol **8**(4): 249-55.

Turnbull, F. (2003). "Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials." Lancet **362**(9395): 1527-35.

Whiteley, P., D. Haracopos, A. M. Knivsberg, K. L. Reichelt, S. Parlar, J. Jacobsen, A. Seim, L. Pedersen, M. Schondel and P. Shattock "The ScanBrit randomised, controlled, single-blind study of a gluten- and casein-free dietary intervention for children with autism spectrum disorders." Nutr Neurosci **13**(2): 87-100.

Whiteley, P., P. Shattock, A. M. Knivsberg, A. Seim, K. L. Reichelt, L. Todd, K. Carr and M. Hooper "Gluten- and casein-free dietary intervention for autism spectrum conditions." Front Hum Neurosci **6**: 344.

WHO (2010). Benchmarks for training in Naturopathy. Benchmarks for training in traditional/complementary medicine.

Wilhelmi de Toledo, F. (2005). L’art de jeûner-Manuel du jeûne thérapeutique Buchinger

Commentaires sur le document évaluant la pratique du jeûne à visée préventive ou thérapeutique

Dr Hadrien Reyre
Anesthésiste –Réanimateur
Hôpitaux Universitaires Paris centre- Site Cochin/ Port-Royal

Paris le 26/11/13

Ce rapport aborde avec pertinence un sujet éminemment complexe. Il analyse avec une méthodologie classique bien décrite la littérature scientifique, mais s'attache aussi à présenter au lecteur un bel ensemble de références afférentes à la situation actuelle du jeûne en termes de recherche et de pratique de santé.

L'utilisation du jeûne dans l'arsenal thérapeutique remonte aux préceptes d'Hippocrate et réapparaît de manière prononcée dans la littérature médicale -officielle et non officielle- à partir de la deuxième moitié du vingtième siècle.
En Europe, son utilisation dans un cadre médical à visée curative ou préventive se fait principalement en Russie et en Allemagne (où il peut même être remboursé).
En France, le jeûne thérapeutique reste marginal et dans l'ensemble déconsidéré dans le cadre de la médecine officielle. Il existe en revanche un nombre grandissant de centres spécialisés dans l'accompagnement de stages (destinés à des personnes attestant de leur « bonne santé ») où le jeûne est alors associé à diverses activités. Ce hiatus illustre bien la situation des thérapies non conventionnelles en France : on estime qu'environ 50 % de la population y a recours (ce qui témoigne d'un taux de satisfaction non négligeable) alors que ces thérapeutiques sont souvent mises à distance par la médecine officielle (ce qui a probablement un lien avec le poids de la menace juridique autour de l'exercice illégal de la médecine).

**Commentaires sur l'analyse de la littérature scientifique**

La sélection des études analysées dans ce rapport s'est orientée sur les études avec implications cliniques directes, quasiment toutes postérieures à 1990, et issues de revues internationales (certaines étant des revues de référence). Le rapport se concentre ainsi sur

les standards actuels de la médecine factuelle et l'analyse des études y est bien réalisée.

Les preuves scientifiques des effets positifs du jeûne apportées par ces études sont faibles : mécanisme d'action du jeûne imprécis, inconnus ou hypothétiques ; biais nombreux (rare randomisation, pas d'étude multicentrique, diversité des types d'interventions et des techniques associées …) ; faible robustesse des résultats positifs. Il reste aussi de très larges inconnues en ce qui concerne le long terme, tant sur les symptômes des pathologies étudiées que sur les conséquences (état nutritionnel, facteurs de risque/protection cardiovasculaire ou de cancer par exemple) possibles de tel ou tel type de jeûne. Rappelons cependant que cette situation est la même pour de nombreux traitements de la médecine conventionnelle.
Ainsi, les multiples indications thérapeutiques du jeûne relèvent actuellement d'un mélange d'empirisme et de croyances ; pourtant, de nombreux indices prometteurs existent bel et bien, tant sur les études animales que cliniques.

Il est par ailleurs essentiel de souligner que l'étude scientifique du jeûne pose de nombreux problèmes de méthodologie selon les critères recommandés dans les essais thérapeutiques. En effet, l'étude contre placebo est ici impossible et le jeûne présente une dimension psychologique fondamentale avec un aspect motivationnel au premier plan. L' « auto-guérison » suggérée et une certaine victoire sur soi-même peuvent participer à un sentiment de réappropriation du corps, à l'opposé de la dépossession ressentie par certains patients face aux traitements reçus et à la maladie subie. Notons que la réalisation d'un jeûne est aussi censée agir comme déclencheur de toute une série de processus de modifications de style d'alimentation, d'hygiène de vie, bénéfiques à long terme ; la « détoxination » avancée par certains naturopathes pouvant ainsi être principalement mentale vis a vis d'habitus toxiques. Dans ce contexte, la méthodologie classique n'est probablement pas la plus pertinente pour fournir des connaissances solides sur les indications du jeûne et sur les sous-groupes précis qui pourraient en bénéficier.

**Commentaires concernant la sécurité du jeûne.**
Les études sur les jeûnes courts (environ une semaine) réalisés sous encadrement médical, rapportent de rares événements indésirables, non graves et transitoires. Cependant les patients inclus ont tous passé un examen médical préalable par des praticiens rodés à l'encadrement de jeûnes leur permettant ainsi d'écarter les personnes les plus à risque.
Des effets indésirables graves ou potentiellement graves existent lors de jeûnes prolongés,

peu ou mal encadrés médicalement, mais il s'agit là de cas relativement isolés et extrêmes. La thèse du Dr Lemar (citée dans le rapport) rapporte que si le jeûne à visée amaigrissante dans le traitement de l'obésité a été à la mode dans les années 60, il a été ensuite abandonné du fait de nombreux échecs et de quelques complications graves.

Le rapport pluridisciplinaire de l'ANSES sur les régimes hypocaloriques à visée amaigrissante souligne de son côté certains risques nutritionnels/somatiques/psychologiques (en particulier chez les sujets en croissance ou à statut nutritionnel déséquilibré) que l'on ne peut ignorer et dont les conséquences à moyen/long terme sont, là encore, mal connues.

Enfin, du fait de sa faible médicalisation, de par son côté rituel, de ses liens avec un grand nombre de spiritualités et par l'effet euphorisant retrouvé après quelques jours, le risque de dérive sectaire associé existe. Comme toujours c'est l'abandon de suivi médical classique ou les promesses d'amélioration miraculeuse qui doivent alerter. Fort heureusement, il semble que de tels cas restent anecdotiques.

**Conclusion**

Bien que des présomptions d'effets bénéfiques du jeûne existent, ils nécessitent de se voir démontrés scientifiquement par de nouvelles études (au mieux assorties de suivi longitudinal) dont la méthodologie idéale reste à définir.

Par ailleurs, les scandales sanitaires impliquant certaines thérapeutiques classiques, validées par les standards de la médecine factuelle, sont de plus en plus médiatisés. Pour une partie de la population, cela peut contribuer à déconsidérer la médecine officielle et à prendre le risque de s’en détourner au profit de pratiques alternatives -et non plus complémentaires- plus ou moins dangereuses. Dans ce contexte, le jeûne médicalement encadré semblant bénéficier d’une relative sécurité, il est important que la médecine officielle s'applique à l’étudier et le mieux connaître (comme d’autres thérapies non conventionnelles), aussi bien pour intégrer ses bénéfices potentiels et accompagner une demande croissante que pour prévenir ses dérives.

Hadrien Reyre

Dr Luca Semerano

Rhumatologue, PHU

Hôpital Avicenne, Bobigny

Le 20/12/2013

Le présent rapport fait le point des données scientifiques concernant l'efficacité et la sécurité du jeûne comme pratique thérapeutique.

Le rapport commence par donner des définitions opérationnelles des différents types de jeûne. Il se poursuit avec des éléments sur l'histoire de cette pratique qui est actuellement l'apanage surtout des « thérapeutes » naturopathes et hygiénistes. Inévitablement, dans cette partie, la terminologie utilisée doit reprendre des concepts qui ne sont pas intégrés dans la médecine officielle comme celui de « détoxination » ou de « revitalisation ». Les auteurs du rapport sont confrontés en effet à la difficulté de réduire l'approche (essentiellement holistique) des médecines dites naturelles à l'approche analytique de la médecine basée sur les preuves, et donc de reconduire des concepts abstraits et souvent vagues de « bénéfice pour la santé » à des questions simples, précises, scientifiquement pertinentes et donnants des résultats mesurables.

Des notions de physiologie concises mais très informatives pour le lecteur sont apportées dans le chapitre suivant. La partie introductive se termine par une vue exhaustive sur l'état des lieux de la pratique du jeûne en France et dans les autres pays, ses indications, les mises en garde et un résumé sur le type d'interventions effectuées dans le cadre des études qui seront ensuite analysées. La partie introductive a le mérite de la clarté et de la concision, et surtout celui d'établir des critères de rigueur scientifique pour l'analyse qui suit.

Le rapport présente ensuite les résultats d'une revue systématique de la littérature afin d'évaluer le jeûne comme outils thérapeutique.

La méthodologie de la recherche suit des critères classiques et rigoureux. Les auteurs ont interrogé la base de données Medline en se basant sur des mots clés pertinents. D'autres bases de données, comme Embase, n'ont pas été consultées, mais les auteurs ont intégré leurs résultats par une recherche sur le Cochrane database, et aussi par une recherche sur google scholar, afin d'accéder à des publications dans des circuits non conventionnels. Ils ont aussi contacté directement les principales associations de naturopathes afin d'accéder à des résultats d'études ayant éventuellement échappé à leur méthodologie de recherche ou non publiés (contrôlant ainsi le biais de publication). On peut donc considérer que la recherche sur le sujet est suffisamment exhaustive.

Le processus de tri des articles suit aussi une méthodologie classique et codifiée. Chaque article retenu a été évalué attentivement et leur qualité méthodologique a été discutée.

Parmi les 25 articles (sur les 348 initiaux) retenus dans l'analyse il y avait 12 études comparatives (7 essais contrôlés randomisés, 5 non randomisés), 9 études observationnelles, 1 série de cas et 1 rapport de cas. La plupart de ces travaux (13 sur 25) portaient sur des pathologies rhumatismales, dans la majorité des cas la polyarthrite rhumatoïde (PR). Une revue Cochrane sur le régime comme pratique thérapeutique dans la PR a été aussi incluse. Ces études montrent dans la globalité des défauts méthodologiques bien mis en évidence par les auteurs du rapport.

Déjà l'intervention en elle même, le jeune, comporte des problèmes intrinsèques. Parmi ceux là surtout l'impossibilité de garantir l'aveugle et des biais de recrutement qui font en sorte que souvent il n'y ait pas de randomisation des malades et que ces études finissent par recruter dans le bras jeune les sujets les plus motivés. Mais les auteurs du rapport montrent aussi la récurrence d'autres fautes méthodologiques en termes de conception des études, de choix de la population traitée, d'hétérogénéité des traitements et des critères de jugement. Plusieurs études montrent aussi des limites graves dans l'analyse des résultats, notamment le manque de correction lors d'analyses multiples.

Au total, 4 essais randomisés contrôlés (à la base de 7 des publications retenues) sont présents, deux d'entre eux concernent la polyarthrite rhumatoïde (Skoldstam Larsson et al. 1979 et Kjeldsen-Kragh et al. 1991). Les auteurs du rapport signalent aveugle (avec l'effet placebo dans sa composante d'attente optimiste qui peut jouer un rôle majeur dans l'amélioration rapportée) et l'incertitude sur l'extrapolabilité des résultats. Il faudrait aussi souligner que dans les deux études les patients suivaient le régime dans un contexte d'hospitalisation qui comportait le repos (qui améliore les symptômes articulaires) et d'autres stratégies de prise en charge (kiné, rééducation, ergonomie etc..). Il faut signaler aussi un autre problème qui est commun à la plupart des études retenues et citées. Ces études n'intègrent pas tous les critères de jugement considérés comme essentiels pour les essais cliniques dans la PR. Le « core set » promulgué par le réseau international OMERACT (Outcome MEasures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) en 1992 consiste d'une liste d'un minimum de critères de jugement qui doivent toujours être présents dans l'analyse des résultats d'essais cliniques dans la PR pour qu'on puisse juger d'un réel effet thérapeutique. Ces différentes variables sont condensées en indices composites validés. L'utilisation d'une seule ou d'une partie de ces variables expose à la fois à un risque d'erreur de type I (une seule variable peut suggérer une différence entre les bras qui n'est pas réelle) et de type II (une seule variable ne permet pas de discriminer entre un traitement efficace et le placebo). Pour ces raisons la validité des conclusions des essais menés avant la

définition du « core set » ne peut pas être établie. Par ailleurs, les études étude de Michelsen et al. et celle de Aberforth et al. 2010 2005, même ayant des défauts majeurs (dont par exemple le fait d'inclure dans la même étude des maladies très différentes comme la PR et la fibromyalgie) utilisent le DAS28 qui est un critère de jugement validé et en effet aucune des deux études n'arrivent à établir de différence significative entre traitement (jeûne) et contrôle (régime méditerranéen).

Il existe aussi un problème de fond à la base de l'étude de Kjeldsen-Kragh considérée comme pertinente pour étudier le rôle du jeûne dans la PR. Cette étude, comme la majorité de celles retenues dans la revue Cochrane, visait plutôt à étudier le rôle du régime alimentaire dans la prise en charge de la PR. L'hypothèse scientifique était que le régime puisse agir comme source d'antigènes pour le système immunitaire, soit directement (antigènes alimentaires) soit indirectement (par une modulation de la fleure bactérienne intestinale). Dans ce contexte le jeûne était une phase préliminaire à l'instauration d'un régime permettant d'arrêter l'exposition à tous les antigènes alimentaires potentiellement impliqués. Les patients suivent ensuite un protocole détaillé de réintroduction et d'éventuelle réélimination des aliments selon l'amélioration ou l'aggravation clinique. L'intervention globale a une longue durée le jeune n'étant qu'une phase très courte et préliminaire. L'étude ne peut donc pas discriminer l'effet du jeûne en lui même par rapport au protocole diététique. Or la réponse à cette question est prioritaire car même si un effet thérapeutique du régime alimentaire dans la PR n'a pas pu être établi (voir résultats de la revue Cochrane) l'identification d'un comportement alimentaire favorable à adopter sur le long terme dans cette maladie chronique serait souhaitable. Au contraire notre opinion de rapporteur est qu'une prudence particulière est nécessaire vis à vis de la pratique du jeune chez les patients atteints PR. Ces patients sont caractérisés par une perte de tissu musculaire lié à la maladie (sarcopénie rhumatoïde) et chez eux cette pratique pourrait être particulièrement délétère.

Le jeûne pourrait avoir un intérêt dans la fibromyalgie et dans le syndrome du colon irritable, deux pathologies douloureuses considérées comme fonctionnelles (avec toutes les limites de ce mot en médicine). Dans le cas de la fibromyalgie, la douleur fait toute la problématique de la maladie. La prise en charge de cette maladie étant insatisfaisante toute intervention permettant de réduire la douleur serait la bienvenue. Malheureusement une seule étude retenue aborde la question, avec des limites méthodologiques (multiplicité diagnostique à l'entrée, distribution non randomisée des patients dans les bras) et une taille de l'échantillon qui empêchent d'en extrapoler les conclusions. L'étude sur le syndrome du colon irritable montre aussi des résultats intéressant mais les fautes méthodologiques (manque de correction pour comparaisons multiples) sont trop importantes pour

en accepter les conclusions. Néanmoins l'intérêt du jeune dans la prise en charge de ces pathologies pourrait être étudié davantage.

De la même façon des résultats intéressants, même si issus d'études observationnelles, semblent être ceux concernant le traitement de l'hypertension artérielle. Comme pour le PR on ne pourrait pas envisager un rôle du jeune comme traitement au long cours de cette affection chronique, mais il semble intéressant d'évoquer le rôle d'une phase de jeune comme moyen pour permettre de rétablir la sensibilité gustative au sel et faciliter l'adoption d'un régime pauvre en sel au long terme. Des études d'éducation thérapeutique explorant le rôle du jeune comparé à d'autres techniques moins drastiques dans ce domaine pourraient être aussi justifiées.

Il semblerait intéressant aussi, à la lumière des résultats apportés, d'établir l'intérêt du jeune pour améliorer la tolérance gastro-intestinale des protocoles de chimiothérapie en cancérologie. Là aussi il s'agirait de traitements de durée limitée dont le bénéfice chez les patients atteint de cancer doit être bien évalué par rapport aux risques et au profil individuel du malade. Par ailleurs les auteurs ont identifiés trois essais cliniques en cours (http://clinicaltrials.gov) sur le sujet.

Concernant la sécurité du jeune de courte durée dans un contexte médicalisé les auteurs n'ont pas retrouvé d'effets indésirables majeurs, même si le faible nombre d'études incite à la prudence. Les auteurs rapportent aussi des travaux qui montrent que un jeune de courte durée ou intermittent (comme il arrive pendant le ramadan) ne comportent pas d'effets indésirable graves si effectués sous contrôle médical avec correction de la dose des traitements antidiabétiques.

En conclusion, ce rapport de très haute qualité montre bien que les études portant sur le rôle thérapeutique du jeûne sont peux nombreux et souvent de mauvaise qualité méthodologique. Sur la base de ces résultats aucune réelle indication pour le jeune ne peut être retenue à l'heure actuelle. En plus, les études considérées les meilleures sur le plan méthodologique formel, notamment ceux sur la PR, ne peuvent pas être considérés comme valides selon les critères actuels. Toutefois, le rapport souligne aussi l'existence d'un vide de connaissance dans d'autres pathologies où le rôle du jeûne mériterait d'être étudié davantage. Le jeûne pourrait en effet avoir un intérêt potentiel dans les pathologies douloureuses fonctionnelles (fibromyalgie, syndrome du colon irritable) dans les troubles gastro-intestinales pendant la chimiothérapie et pour améliorer l'observance et l'acceptation d'un régime sans sel dans l'hypertension artérielle. Des essais dédiés pourraient être justifiés et par ailleurs sont déjà en cours dans la chimiothérapie pour certaines tumeurs solides.

# CONCLUSION

Le jeûne est une pratique ancienne, qui trouve actuellement un regain d'intérêt dans des contextes très variables : du rituel religieux à la pratique médicalisée en passant par le simple choix de vie.

Le terme jeûne englobe plusieurs types de pratique : jeûne complet (seule l'eau est permise), jeûne partiel (apport calorique très modeste, autour de 300 kcal/jour), jeûne continu ou jeûne intermittent.

En France, contrairement à d'autres pays d'Europe, le jeûne à visée préventive ou thérapeutique n'est pas à ce jour proposé dans un cadre médicalisé.

Jeûner induit des modifications métaboliques qui pourraient être utilisées à bon escient dans diverses situations pathologiques. Cependant, aucune donnée clinique reposant sur des essais méthodologiques rigoureux ne peut étayer aujourd'hui le bien-fondé de cette piste, qui reste donc pour l'instant essentiellement théorique.

Il faut toutefois noter la grande difficulté qu'il y a ici, encore plus qu'ailleurs, à réaliser des essais thérapeutiques conformes aux canons du méthodologiquement correct. Par exemple, arrêter partiellement ou non de s'alimenter pour « aller mieux » résulte souvent d'un cheminement personnel profond ; il n'est donc pas aisé de le décider à l'issue d'un tirage au sort.

Ainsi, seulement 4 études respectant le principe de la randomisation ont été retrouvées dans la littérature internationale traitant du sujet, dont 1 seule méthodologiquement bien menée : il s'agit d'un essai réalisé en 1991 sur 53 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Cet essai est positif (i.e. en fin d'essai les patients du groupe « jeûne » allaient mieux que les patients du groupe contrôle, sans intervention nutritionnelle), mais le fait qu'il ait été réalisé sur un si petit nombre de sujets et n'ait pas été répliqué ne permet pas de conclure avec un minimum de confiance que le jeûne est une pratique intéressante dans un tel contexte. D'autres études (non randomisées) présentant des analyses comparatives intergroupes ont été réalisées sur l'efficacité du jeûne dans la polyarthrite rhumatoïde, mais avec un bras contrôle différent, à savoir le régime méditerranéen. Ces études n'ont pas retrouvé de supériorité du jeûne. Concernant les autres indications traitées dans ce rapport (pathologies chroniques, facteurs de risque cardio-vasculaire, obésité, sommeil, cancer), les études analysées ne permettent pas non plus de conclure, de par leur faible nombre, leur faible effectif, et leurs qualités méthodologiques discutables. Comme toujours, de nouvelles études doivent être réalisées, et certaines sont d'ailleurs en cours, en particulier sur l'utilisation du jeûne en cancérologie, utilisé pour limiter les effets secondaires des chimiothérapies.

Enfin, soulignons que si la pratique du jeûne encadré médicalement semble globalement peu dangereuse, des risques réels existent dans des contextes différents et la plus grande prudence est alors de mise.

Au total, le jeûne est une pratique complexe à évaluer, en particulier car il fait référence à d’autres dimensions que la seule dimension thérapeutique, et est souvent associé à une philosophie de vie. Les études qui s’intéressent au jeûne en tant que pratique thérapeutique sont à ce jour encore peu nombreuses et leur qualité méthodologique est souvent insuffisante et surtout limitée par la dimension particulière du jeûne. D’autres études sont nécessaires, ainsi qu’une réflexion autour de la méthodologie la plus adéquate et la plus pertinente pour réaliser de telles études.